

Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)
Abteilung für Tierernährung (Leiter: Prof. Dr. M. Wanner)

Der Einfluss von Calcium und Citronensäure auf die Bioverfügbarkeit peroral verabreichten Oxytetracyklins beim Ferkel

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
GEORG NIETLISPACH
Tierarzt von
Beinwil/Freiamt AG und Zürich ZH

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. M. Wanner, Referent
PD Dr. F.R. Althaus, Korreferent

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft



Aus dem Institut für Veterinär-Physiologie
der Universität Zürich (Direktor: Prof. Dr. E. Scharrer)
Abteilung für Tierernährung (Leiter: Prof. Dr. M. Wanner)

Der Einfluss von Calcium und Citronensäure auf die Bioverfügbarkeit peroral verabreichten Oxytetracyklins beim Ferkel

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinär-Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
GEORG NIETLISPACH
Tierarzt von
Beinwil/Freiamt AG und Zürich ZH

genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. M. Wanner, Referent
PD Dr. F.R. Althaus, Korreferent

Zürich 1988
Zentralstelle der Studentenschaft



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507226_0007

Fränzi und
meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG

1.1.	Verwendung antimikrobieller Substanzen in der Schweinehaltung	5
1.1.1.	Einsatz als Wachstumsförderer	5
1.1.2.	Einsatz als Prophylaktika und Therapeutika	6
1.2.	Ziel der Arbeit	7
1.3.	Oxytetracyclin	7
1.3.1.	Strukturformel und physikalisch-chemische Eigenschaften	8
1.3.2.	Chemotherapeutische Eigenschaften	9
1.4.	Citronensäure	12
1.4.1.	Strukturformel und physikalisch-chemische Eigenschaften	12
1.4.2.	Einsatz in der Schweinefütterung	14

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1.	Versuchstiere und Haltung	16
2.2.	Stallklima	16
2.3.	Versuchsablauf	17
2.3.1.	Phase I	17
2.3.2.	Phase II	18
2.3.3.	Phase III	18
2.3.4.	Phase IV	19
2.3.5.	Phase V	19

2.4.	Futter	20
2.5.	Fütterung	23
2.6.	Operative Venenkatheterisierung	23
2.6.1.	Venenkatheter	23
2.6.2.	Narkose und Operationsvorbereitung	24
2.6.3.	Operation	24
2.6.4.	Katheterpflege	26
2.7.	Blutentnahme und Probenaufbereitung	27
2.8.	Mikrobiologische Serumanalyse	28
2.8.1.	Testkeim	28
2.8.2.	Testagar	29
2.8.3.	Eichkurve und Ermittlung der OTC-Serum- spiegel	29
2.9.	Bestimmung chemischer Parameter im Serum	31
2.10.	Berechnung der pharmakokinetischen Parameter	31
2.10.1.	2-Kompartiment-Modell bei intravenöser Injektion	35
2.10.2.	1-Kompartiment-Modell bei peroraler Applikation	38
2.10.3.	Berechnung der Bioverfügbarkeit	40
2.10.4.	Erklärung der pharmakokinetischen Parameter	41
2.11.	Statistische Methoden	44
3.	<u>ERGEBNISSE</u>	45
3.1.	Gewichtsentwicklung, Futterverzehr und Futterver- wertung	45

3.2.	I/V-Versuche Phase III (Futter ohne CS)	48
3.2.1.	Verträglichkeit von Oxytetracyclin	48
3.2.2.	Blutspiegel und Mittelwertskurven	48
3.2.3.	Pharmakokinetische Parameter von OTC bei i/v-Applikation beim Ferkel	51
3.3.	P/O-Versuche Phase III (Futter ohne CS)	52
3.3.1.	Verträglichkeit von Oxytetracyclin	52
3.3.2.	Blutspiegel und Mittelwertskurven	52
3.3.3.	Pharmakokinetische Parameter von OTC bei p/o-Applikation beim Ferkel (Phase III)	55
3.4.	I/V-Versuche Phase V (Futter mit CS)	56
3.4.1.	Blutspiegel und Mittelwertskurven	56
3.4.2.	Pharmakokinetische Parameter von OTC bei i/v-Applikation beim Ferkel (Phase V)	58
3.5.	P/O-Versuche Phase V (Futter mit CS)	59
3.5.1.	Blutspiegel und Mittelwertskurven	59
3.5.2.	Pharmakokinetische Parameter von OTC bei p/o-Applikation beim Ferkel	60
3.6.	Bioverfügbarkeit	63
3.7.	Gehalte der Nullproben an Ca, P und Mg	63
3.8.	Citronensäureprofile	65
4.	<u>DISKUSSION</u>	70
4.1.	Lebendgewicht, Futterverzehr und Futterverwertung	70
4.2.	Pharmakokinetische Parameter von OTC bei i/v-Appli- kation beim Ferkel	71

4.3.	Pharmakokinetische Parameter von OTC bei p/o-Applikation beim Ferkel	75
4.3.1.	Konzentrationsverlauf von Oxytetracyclin verglichen mit den MHK	80
4.4.	Bioverfügbarkeit	81
4.5.	Gehalte der Nullproben an Ca, P und Mg	82
4.6.	Citronensäureprofile	83
4.7.	Schlussfolgerungen	84
5.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	86
6.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	87
7.	<u>VERDANKUNGEN</u>	93
8.	<u>ANHANG</u>	95
9.	<u>LEBENS LAUF</u>	

1. EINLEITUNG

Antimikrobielle Substanzen sind aus der heutigen Tierproduktion nicht mehr wegzudenken. Einerseits werden sie in geringen Konzentrationen als Wachstumsförderer eingesetzt, andererseits finden sie in höheren, therapeutischen Dosierungen Anwendung als Prophylaktika und Therapeutika.

1.1. Verwendung antimikrobieller Substanzen in der Schweinehaltung

1.1.1. Einsatz als Wachstumsförderer

Gewisse antimikrobielle Substanzen haben bei geringen, sogenannten nutritiven Konzentrationen im Futter bei klinisch gesunden Tieren leistungssteigernde Eigenschaften. Sie fördern speziell bei Jungtieren das Wachstum und bewirken eine bessere Futterverwertung. Diese Effekte beruhen vermutlich auf einer besseren Ausnutzung der Nährstoffe und eventuell auch auf einer geringeren Häufigkeit von Verdauungsstörungen und Durchfällen (Kirchgessner, 1987).

Für die Zulassung dieser antimikrobiellen Leistungsförderer ist in der Schweiz gemäss Artikel 4 der Verordnung über den Verkehr mit landwirtschaftlichen Hilfsstoffen vom 4.2.1955 (Änderung 17.4.1985) die Eidgenössische Forschungsanstalt für viehwirtschaftliche Produktion in Grangeneuve-Posieux zuständig. Sie erteilt gestützt auf Artikel 9 der oben genannten Verordnung die Bewilligung zum Einsatz der Arzneistoffe als Leistungsförderer. Die Forschungsanstalt veröffentlicht periodisch eine Liste der "für die Tierernährung bewilligten antimikrobiellen Wachstumsförderer, Kokzidiostatika und Bakterienkulturen". Für die auf dieser Liste aufgeführten Wirkstoffe besteht keine Rezeptpflicht.

Es dürfen aber höchstens drei Substanzen, die nicht derselben Klasse angehören, bis zu einer maximalen Gesamtkonzentration von 150 mg pro kg Alleinfutter eingemischt werden. Eine Uebersicht über den Einsatz und die Bedeutung antimikrobieller Leistungsförderer in der schweizerischen Tierproduktion gab Wanner (1986).

1.1.2. Einsatz als Prophylaktika und Therapeutika

Die perorale Verabreichung antimikrobieller Wirkstoffe als Prophylaktika oder Therapeutika geschieht häufig über ein Medizinalfutter. Dies ist ein gebrauchsfertiges Tierarzneimittel mit einem Futtermittel als Trägerstoff. Meist werden Antibiotika, Anthelmintika oder Kokzidiostatika so eingesetzt. Medizinalfutter sind in der Schweiz rechtlich den pharmazeutischen Spezialitäten gleichgestellt und als solche von der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) zu prüfen und zu registrieren (Suppiger, 1983).

Medizinalfutter sind Tierarzneimittel, die als Prophylaktika Phasen mit erhöhtem Stress (vor und nach dem Abferkeln, beim Absetzen, beim Um- und Einstallen) überbrücken helfen, oder die bei Krankheiten im Bestand als Therapeutika eingesetzt werden können.

Damit die mit dem Medizinalfutter verabreichte antimikrobielle Substanz die volle Wirkung entfalten kann, muss sie in den betroffenen Geweben in ausreichender Konzentration vorhanden sein.

Das Messen der Wirkstoffkonzentrationen in Geweben ist aufwendig. Deshalb gibt man stellvertretend dafür die Wirkstoffkonzentration im Blut an. Dies ist erlaubt unter der Annahme, dass die Konzentrationen im Blut und in den Geweben gut korrelieren (Ritschel, 1984).

Die Wirkstoffkonzentration im Blut nach peroraler Applika-

tion ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Einerseits sind es Faktoren wie die Wirkstoffdosierung im Medizinalfutter, das Verzehrsverhalten und die aufgenommene Futtermenge. Andererseits beeinflussen auch pharmakokinetische Eigenschaften des verwendeten Arzneimittels wie Absorptionsrate, Verteilung im Organismus, Metabolismus und Ausscheidung die Blutkonzentration. Nicht vergessen werden dürfen auch Bestandteile des als Trägerstoff dienenden Futtermittels, die ihrerseits einzelne der obengenannten Faktoren beeinflussen können. So berichten verschiedene Autoren, dass zweiwertige Kationen (z.B. Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) durch Komplexbildung die Absorption von Tetracyclinen hemmen (Kunin, 1961; Barber, 1964; Mitscher, 1978).

1.2. Ziel der Arbeit

Mit Hilfe von pharmakokinetischen Untersuchungen sollte geprüft werden, ob bei Absatzferkeln ein unterschiedlicher Calcium-Gehalt im Futter die enterale Absorbierbarkeit von Oxytetracyclin (Terramycin[®], Pfizer AG) beeinflusst. Zudem sollte abgeklärt werden, ob eine Zulage von 1.5 % Citronensäure im Futter eine Verbesserung der enteralen Absorbierbarkeit von Oxytetracyclin (OTC) zur Folge hat.

1.3. Oxytetracyclin

Die Entdeckung des Penizillins und sein grosser Erfolg in der klinischen Anwendung während des 2. Weltkrieges löste eine starke Suche nach weiteren Antibiotika aus. Ueberraschend schnell fand man 1948 in den Lederle Labors ein Antibiotikum, das als Chlortetracyclin oder Aureomycin[®] (Duggar, 1948) bekannt wurde. Noch im Entdeckungsjahr erfolgte sein therapeutischer Einsatz, da es als erstes Anti-

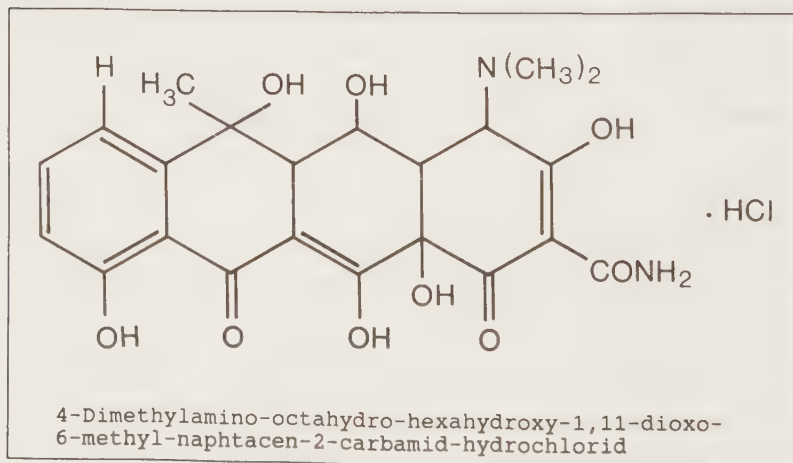


biotikum ebenfalls gegen gramnegative Mikroorganismen wirksam und zusätzlich auch bei peroraler Verabreichung noch aktiv war. Als zweites Glied der Tetrazyklinfamilie wurde 1949 Oxytetrazyklin (OTC) durch die Charles Pfizer Company entdeckt und 1950 zur klinischen Anwendung freigegeben (Finlay et al., 1950).

1.3.1. Strukturformel und physikalisch-chemische Eigenschaften

Die erstmalige Herstellung von OTC erfolgte aus Kulturen von *Streptomyces rimosus*. Später wurde es auch aus andern Fadenpilzkulturen (*S. platensis*, *S. armillatus* u.a.) gewonnen (Trolldenier, 1977). OTC ist eine amphotere Substanz, deren Base sehr schlecht wasserlöslich ist. Aus diesem Grund wird häufig OTC-Hydrochlorid (OTC-HCl) verwendet, dessen Strukturformel in Abbildung 1 zu sehen ist.

Abb. 1: Strukturformel von Oxytetrazyklin-hydrochlorid



Physikalisch-chemische Eigenschaften von OTC-HCl

- Aussehen : gelbes, kristallines oder mikrokristallines Pulver
- Molekulargewicht : 496.6
- Löslichkeit : in Wasser bei 28 °C 6.9 mg/ml
- pH : 1%ige Lösung pH 2.3-2.9
- Stabilität : wässrige Lösung mit pH 7 bei 37 °C innerhalb 24 Stunden zu 66 % zerstört (Walter und Heilmeyer, 1969); Trockensubstanz, lichtgeschützt und in gut verschlossenem Gefäß gelagert, während ca. fünf Jahren bei Zimmertemperatur ohne Wirkungsverlust haltbar (Patsch, 1975)

1.3.2. Chemotherapeutische Eigenschaften

Wirkungstyp und -mechanismus

OTC wirkt bakteriostatisch gegen extra- und intrazellulär liegende Bakterien (Trollidenier, 1977). Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Proteinbiosynthese. Der dabei am stärksten gehemmte Schritt ist die Bindung von Aminoacyl-tRNA an die Akzeptorstelle der Ribosomen.

Die Wirkung von Tetracyklinen ist nicht auf Mikroorganismen beschränkt. Bakterielle Ribosomen verfügen jedoch über eine bedeutend höhere Affinität für Tetracykline als die 80S-Ribosomen der Säugetierzellen (Forth, Henschler und Rummel, 1987).

Absorption, Verteilung, Elimination

Die enterale Absorption erfolgt rasch aber unvollständig. Durch zweiwertige Kationen wie Ca^{2+} und Mg^{2+} wird die Absorption infolge Chelatbildung beeinflusst. Aus diesem Grund wird z.B. in der Geflügelhaltung die Kalziumgabe während der Therapie mit Tetrazyklinen gesenkt, um die Behandlung mit kleineren Dosen durchführen zu können (Huber, 1971).

Die Eiweissbindung im Humanserum bei 37 °C beträgt für OTC je nach Konzentration 22 - 24 %. Die Bedeutung dieser Zahl, die für jeden Tetrazyklintyp verschieden ist, ist nicht eindeutig geklärt. Einerseits sind proteingebundene Tetrazykline in vitro antibakteriell weniger wirksam. Andererseits werden aber Tetrazykline vorwiegend glomerulär ausgeschieden. Deshalb weisen stark proteingebundene Tetrazykline eine niedrigere Clearance auf (Walter und Heilmeyer, 1969).

Hohe OTC-Konzentrationen sind bei normaler Leberfunktion in der Galle nachweisbar (Fünf- bis Zehnfaches der entsprechenden Serumkonzentration). Es besteht ein enterohepatischer Kreislauf.

Die Verteilung im Gewebe ist nicht einheitlich. Die höchsten Konzentrationen werden in der Leber, der Niere, der Milz und in der Lunge erreicht (Walter und Heilmeyer, 1969). Tetrazykline werden auch in Knochen abgelagert bzw. gespeichert und führen besonders bei schnellwachsenden Jungtieren zu Verfärbungen des Skeletts und der Zähne.

Beim Menschen werden nach peroraler Applikation 15 - 35 % des Oxytetrazyklins mit den Fäzes ausgeschieden. Intravenös verabreichtes Tetrazyklin hingegen wird zu 40 - 60 % durch die Nieren (glomeruläre Filtration) eliminiert (Walter und Heilmeyer, 1969).

Wirkungsspektrum

Das Wirkungsspektrum der verschiedenen Tetrazykline ist nahezu gleich (Forth, Henschler und Rummel, 1987). Tabelle 1 zeigt die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) einiger wichtiger Bakterienspezies.

Tab. 1: MHK gegenüber Tetrazyklinen (nach Nicolet, 1985)

Spezies	MHK (µg/ml)
Haemophilus pleuropneumoniae	0.5
Pasteurella multocida	0.5
haemolytica	0.3
Biotyp A	0.3
Biotyp T	2.0
Brucella abortus	0.5 -1.0
Fusobacterium necrophorum	0.03-0.2
Staphylococcus aureus/intermedius	0.5
hyicus ¹⁾	0.5
Streptococcus faecalis	0.5
pneumoniae	0.25
Anaerobe Kokken	0.12
Listeria monocytogenes	1.0 -2.0
Treponema hyodysenteriae	0.39-50.0
Mycoplasma pneumoniae	0.2
hyorhinis	0.5
hyopneumoniae	0.15

¹⁾ bis 31% der Stämme resistent

Keime, deren minimale Hemmkonzentration ≤ 1.0 µg OTC/ml in vitro beträgt, werden als gut empfindlich, Keime, deren MHK zwischen 1-10 µg OTC/ml liegt, als mässig empfindlich eingestuft.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass Erreger wie Haemophilus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae oder Mycoplasma hyorhinis gegenüber Tetrazyklinen eine gute Empfindlichkeit aufweisen.

Als mittlere therapeutisch wirksame Serumkonzentrationen können Werte von 0.5-1.5 µg OTC/ml Serum angesehen werden (Walter und Heilmeyer, 1969).

Resistenzentwicklung

Sie verläuft in vitro langsam und schrittweise (Penicillin-typ der Resistenzentwicklung). Die Resistenz der Mikroorganismen gegenüber Tetrazyklinen beruht nicht auf inaktivierenden Enzymen, sondern auf einer vorwiegend R-faktorabhängigen Permeationsänderung der Zellwand und der Zellmembran der Bakterien. Während empfindliche Bakterienzellen Tetrazykline in ihrem Zellinnern akkumulieren, wird bei tetrazyklinresistenten Mutanten die zur Hemmung notwendige Konzentration im Zellinnern nicht mehr erreicht (Forth, Henschler und Rummel, 1987).

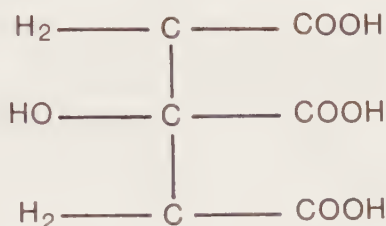
1.4. Citronensäure

Verschiedene Autoren berichten, dass Zulagen von organischen Säuren (z.B. Citronensäure, Fumarsäure, u.a.) zum Futter höhere Serumspiegel von Chlor- oder Oxytetrazyklin bewirken (Geflügel: Clary et al., 1981; Pollet et al., 1983; Pollet et al., 1984; Wyatt und Miller, 1985; Ratten und Meerschweinchen: Eisner et al., 1953; Hund: Gray et al., 1954; Kalb: Luthman und Jacobsson, 1985).

1.4.1. Strukturformel und physikalisch-chemische Eigenschaften

Citronensäure ist eine natürliche organische Säure, die in vielen Pflanzen, in der Milch und im Fleisch vorkommt. Die industrielle Herstellung erfolgt durch Fermentation von Rohzucker in Kulturen von *Aspergillus niger*. Die Strukturformel ist in Abbildung 2 zu sehen.

Abb. 2: Strukturformel von Citronensäure



2-Hydroxy-1,2,3-propantricarbonsäure

Physikalisch-chemische Eigenschaften

- Aussehen : farb- und geruchlos
- Geschmack : sauer
- Molekulargewicht : 192.12
- Schmelzpunkt : 153 °C
- Löslichkeit : bei 20 °C in 100 ml destilliertem Wasser 144 g der wasserfreien Form oder 175 g des Monohydrats; Löslichkeit auch in organischen Lösungsmitteln gut, jedoch abnehmend mit zunehmender Polarität desselben; Bildung von meist wasserlöslichen Komplexen mit Metallionen
- Energiegehalt : 10.2 MJ/kg

1.4.2. Einsatz in der Schweinefütterung

Normales Schweinefutter enthält bereits 0.2 - 0.35 % Citronensäure (De Vuyst et al., 1973; Broz und Schulze, 1986). Häufig werden den Futtermitteln jedoch aus technologischen Gründen zusätzlich noch organische Säuren (Citronensäure, Fumarsäure, u.a.) zugemischt, da diese bakteriostatische und fungizide Eigenschaften besitzen und so die Haltbarkeit der Futtermittel verbessern.

Es scheint aber auch, dass organische Säuren, insbesondere Citronen- und Fumarsäure, leistungsfördernde Eigenschaften aufweisen. Verschiedene Autoren haben dazu Untersuchungen durchgeführt; die Resultate sind jedoch nicht immer übereinstimmend. Je nach Autor ist die Leistungssteigerung entweder auf eine verbesserte Futterverwertung oder aber auf einen erhöhten Futterverzehr zurückzuführen.

So fanden Kirchgessner und Roth-Maier (1975) bei frühabgesetzten Ferkeln mit Zusätzen von 0.5 % und 1.5 % Citronensäure zum Futter keine signifikanten Effekte, jedoch führten 4.5 % Citronensäure zu einer signifikanten Verbesserung von Tageszuwachs (6.4 %) und täglichem Futterverzehr (6.5 %) bei gleichbleibender Futterverwertung. In Versuchen von Kornegay et al. (1976) hatte ein Zusatz von 1 % Citronensäure bei frühabgesetzten Ferkeln keine Effekte. Scipioni et al. (1979) berichten über eine nicht signifikante Verbesserung von Tageszuwachs (6.9 %) und Futterverzehr (4.7 %) mit einem Citronensäurezusatz von 1 % im Futter von Absetzferkeln. Falkowsky und Aherne (1984) fanden mit Citronensäurezusätzen von 1 % und 2 % bei Absetzferkeln eine Verbesserung der Futterverwertung (5 - 9.9 %) bei tendenziell kleinerem Verzehr. Ähnliche Resultate erhielten auch Giesting und Easter (1985) bei einem Gehalt von 2 % Citronensäure im Futter der Absetzferkel. Henry (1986) berichtet bei 3 % Citronensäure im Fut-

ter frühabgesetzter Ferkel von einem signifikant verbesserten Tageszuwachs und einem nicht signifikant erhöhten Futterverzehr.

Für die Gewichtsklasse ab 18 kg fanden De Vuyst (1974) und Broz (1986) übereinstimmend keine Beeinflussung der Wachstumsparameter durch Zulage von Citronensäure.

Ein weiterer Aspekt von Citronensäure ist, dass sie den pH im Magen senkt. Dies führte in Untersuchungen von Thomlinson und Lawrence (1981) zu einem verzögerten Wachstum von *E. coli* im Darm und dadurch zu einer niedrigeren Mortalität.

Beim Geflügel wurden ebenfalls verschiedene Versuche mit Citronensäure im Futter gemacht. Dabei stellte man fest, dass Citronensäure auf die Resorption von Chlortetrazyklin potenzierend wirkt (Eisner et al., 1953; Gray et al., 1954; Clary et al., 1981; Pollet et al., 1983; Pollet et al., 1984; Wyatt und Miller, 1985).

Luthman und Jacobsson (1985) machten Versuche beim Kalb und stellten auch dort eine Erhöhung der Serumspiegel von Oxy- und Chlortetrazyklin fest bei einer Zulage von Citronensäure im Milchersatzpulver bzw. in der Milch. Die Resultate streuten jedoch so stark, dass der potenzierende Effekt statistisch nicht signifikant war.

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1. Versuchstiere und Haltung

Als Versuchstiere standen 6 mal 2 männliche Kastraten aus einem SPF-Betrieb zur Verfügung. Es handelte sich um Dreiliniengebrauchskreuzungen aus Edelschwein (ES), Veredeltem Landschwein (VLS) und Hampshire oder Duroc. Die Ferkel für einen Versuchsdurchgang waren Vollgeschwister.

Beim Ankauf waren die Tiere 40.8 ± 6.9 Tage alt und mindestens seit 4 Tagen abgesetzt. Ihr durchschnittliches Körpergewicht betrug 9.9 ± 0.9 kg.

Während des ganzen Versuches wurden die Tiere in Einzelbuchten mit je einer Grundfläche von 2 m^2 gehalten. Die Buchtenböden waren mit Gummimatten ausgelegt. Zusätzlich wurde nach der täglichen Nassreinigung eine Handvoll Stroh eingestreut. Zwischen den Buchten bestand Sichtkontakt.

2.2. Stallklima

Der Stall war nicht klimatisiert. Die Beheizung erfolgte je nach Bedarf mit thermostatgeregelten Elektroheizungen. Ausserdem war an den ersten Tagen nach der Einstellung sowie während einigen Stunden post operationem in jeder Bucht eine Infrarot-Wärmelampe in Betrieb.

Zur Kontrolle des Stallklimas wurden mittels eines Thermohygrographen (Fa. Haenni) Stalltemperatur und relative Luftfeuchtigkeit permanent gemessen und aufgezeichnet. Aus diesen Aufzeichnungen geht hervor, dass mit Ausnahme von Schwankungen, bedingt durch die Belüftung bzw. die tägliche Nassreinigung, die Stalltemperatur 21.2 ± 0.3 °C und die relative Luftfeuchtigkeit 69.6 ± 8.4 % betrugen.

2.3. Versuchsablauf

Insgesamt wurden 6 identische Versuchsdurchgänge im Zeitraum vom 3.6. bis 16.10.1987 durchgeführt, wobei pro Durchgang immer 2 Vollgeschwister zur Verfügung standen. Die Tiere wurden rein zufällig der Gruppe T (0.7 % Ca im Futter) oder der Gruppe H (1.4 % Ca im Futter) zugeteilt.

Jeder Versuchsdurchgang dauerte 24 Tage und gliederte sich in 5 Phasen (Tab. 2).

Tab 2: Versuchsablauf

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
	PHASE I								PHASE II				PHASE III		PHASE IV				PHASE V					
	Einstellung, Adaptation an Futter ohne Citronensäure								OP ¹⁾ und Erholung				i/v- und p/o-Ver- such mit Futter ohne CS		Futterum- stellung und Adaptation an Futter <u>mit</u> CS				i/v- und p/o-Ver- such mit Futter <u>mit</u> CS					

1) Operation, Kapitel 2.6.

Von Anfang an wurde ein Normaltagesablauf (Tab. 3) eingehalten, von dem nur abgewichen wurde, wenn es versuchstechnisch nötig war. Solche Abweichungen betrafen die Phasen II, III und IV und werden jeweils speziell erwähnt.

2.3.1. Phase I

Die 9 Tage dauernde Phase I hatte den Zweck, die Tiere an die neue Umgebung, an das citronensäurefreie Versuchsfutter, an die Fütterungszeiten und an die täglichen Routinearbeiten wie Stallreinigung und Wägen zu gewöhnen.

Um den Umstellungsstress zu vermindern, erhielten die Tiere am 1. und 2. Tag dieser Adaptationsphase noch hofeigenes Futter.

Tab. 3: Normaltagesablauf

Zeit	Verrichtung
07 ⁰⁰ - 07 ³⁰	Nassreinigung des Stalles
07 ³⁰ - 07 ⁴⁵	Tiere wägen, Körpertemperatur messen
07 ⁴⁵ - 08 ⁰⁰	Bereitstellen der individuellen Tagesfütterationen
08 ⁰⁰	Einhängen der Futterkisten in die Buchten
08 ⁴⁵	Entfernen der Futterkisten aus den Buchten und Rückwägen des übriggebliebenen Futters
16 ⁰⁰	Einhängen der Futterkisten mit dem zurückgewogenen Futter vom Morgen
16 ⁴⁵	Entfernen der Futterkisten aus den Buchten und Rückwägen des übriggebliebenen Futters

2.3.2. Phase II

Sie dauerte jeweils vom 10. - 12. Versuchstag. Den Tieren wurde am Vormittag des 10. Tages nach mindestens 14-stündigem Fasten (letzte Mahlzeit jeweils am Vorabend der Operation) ein Venenkatheter in die rechte Jugularisvene eingesetzt (Kap. 2.6.).

Sofort nach der Operation wurden die Tiere wieder in ihre Einzelbuchten gebracht. Dort wurde mit der normalen Tagesroutine (Tab. 3) bis zum Beginn der nächsten Versuchsphase fortgefahren.

2.3.3. Phase III

Die Phase III, vom 13. - 16. Versuchstag, gliederte sich in zwei Abschnitte:

I/V-Versuch: Injektion von 10 mg OTC/kg Körpergewicht (13.+14.Tag) (Terramycin 100, Pfizer) durch den in Phase II eingesetzten Venenkatheter. Durchspülen des Katheters mit 20 ml NaCl_{phys}

und anschliessend Blutprobenentnahmen in definierten Zeitabständen (Tab. 8).

Am Abend des 14. Tages erhielten die Tiere kein Futter, damit das Spezialfutter mit hohem OTC-Gehalt am nächsten Morgen möglichst schnell gefressen wurde.

P/O-Versuch: Verabreichung der OTC-Dosis (40 mg OTC/kg (15.+16.Tag) Körpergewicht) mittels eines Spezialfutters mit hohem OTC-Gehalt (6000 mg/kg Futter). Sobald die Ferkel dieses Spezialfutter gefressen hatten, erhielten sie den Rest der Ration in Form des normalen, citronensäurefreien Versuchsfutters. Danach erfolgten die Blutprobenentnahmen in definierten Zeitabständen (Tab. 8).

2.3.4. Phase IV

Diese Phase begann sofort nach der letzten Blutprobenentnahme der Phase III und hatte den Zweck, die Tiere an das neue Versuchsfutter zu gewöhnen. Es unterschied sich vom anderen Futter allein durch den Citronensäuregehalt von 1.5 %. Der Gehalt an Ca betrug weiterhin 0.7 % bzw. 1.4 %. Die Umstellung auf das neue Futter erfolgte abrupt bei der ersten Mahlzeit in Phase IV.

Während dieser ganzen Phase wurde der Normaltagesablauf (Tab. 3) eingehalten.

2.3.5. Phase V

Sie dauerte jeweils vom 21. - 24. Versuchstag und wurde genau gleich durchgeführt wie Phase III. Der einzige Unter-

schied war, dass die Tiere nun citronensäurehaltiges Futter erhielten.

2.4. Futter

Es mussten acht verschiedene Futtermischungen hergestellt werden. Die Futterbezeichnungen mit den entsprechenden Sollgehalten an Calcium (Ca), Citronensäure (CS) und Oxytetracyklin (OTC) sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Tab. 4: Zusammenstellung der Futtersorten

Futtersorten	Ca-Gehalt	CS-Gehalt	OTC-Gehalt
AO	0.7 %	0.0 %	0 mg/kg
AO+	0.7 %	0.0 %	6000 mg/kg
BO	1.4 %	0.0 %	0 mg/kg
BO+	1.4 %	0.0 %	6000 mg/kg
AZ	0.7 %	1.5 %	0 mg/kg
AZ+	0.7 %	1.5 %	6000 mg/kg
BZ	1.4 %	1.5 %	0 mg/kg
BZ+	1.4 %	1.5 %	6000 mg/kg

Die Herstellung der verschiedenen Futtersorten erfolgte nach dem Mischplan in Abbildung 3.

Das Verhältnis Ca zu P sollte konstant 1.5 zu 1 betragen.

Um den Gehalt an Ca und P einzustellen, wurde Dicalciumphosphat (DCP) verwendet. Den Futtersorten BO und BZ wurden davon 3.2 % zugesetzt, während die Grundmischung (AO) Ca und P bereits in den richtigen Mengen und im richtigen Verhältnis enthielt.

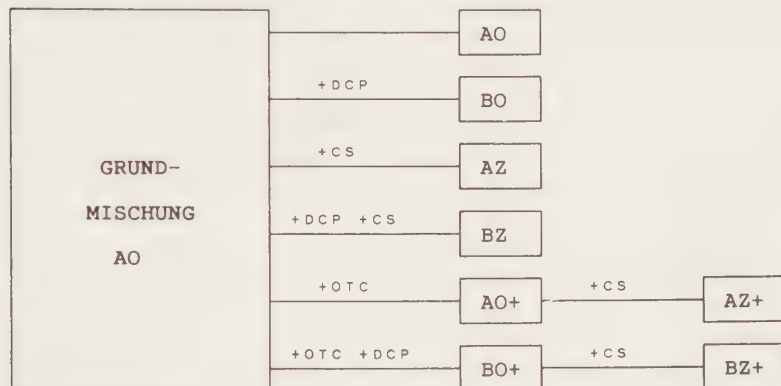
Für die Herstellung der Futtersorten AZ, BZ, AZ+ und BZ+ wurde die wasserfreie Form der Citronensäure (Anhydrat) verwendet.

Ein 20%-iger Terramycin^R-Prämix mit Maisstärkemehl als

Trägersubstanz (Pfizer AG Zürich, Lot.-Nr. 612.2009) diene zur Herstellung der vier OTC-haltigen Futter.

Die deklarierten Komponenten der Grundmischung sind in Tabelle 5 angegeben.

Abb. 3: Mischplan Futterherstellung



Tab. 5: Komponenten der Grundmischung (AO)

Gerste	42.0	%
Malz	12.0	%
Weizen	10.0	%
Haferflocken	7.0	%
Strohmehl behandelt	5.0	%
Fischmehl 64%	5.0	%
Heringsmehl	5.0	%
Fleischmehl 70%	2.3	%
Schweinefett	0.9	%
Quellstärke	4.0	%
Traubenzucker	3.0	%
Hefe	1.0	%
Lysin VM ¹⁾ 25%	0.5	%
Methionin VM ¹⁾	0.2	%
B-Vitamine VM ¹⁾	0.4	%
Vitamin A,D,E,K VM ¹⁾	0.4	%
Kalk Grit	0.35	%
Magnesium VM ¹⁾	0.2	%
Spurenelemente VM ¹⁾	0.2	%
Salz	0.2	%
Cholinchlorid	0.1	%
Propionsäure	0.25	%

1) VM=Vormischung

Alle Futtersorten waren pelletiert (rund, $\varnothing$ 3 mm). In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Futteranalysen zu finden. Die Futtersorten AO+, BO+, AZ+ und BZ+ wurden nicht auf ihren Nährstoffgehalt hin analysiert, da sie mengenmässig nur eine sehr untergeordnete Rolle spielten. Hingegen wurde ihr OTC-Gehalt während der gesamten Versuchsperiode mehrmalig überprüft. Eine Zusammenstellung dieser Ergebnisse findet sich in Tabelle 7.

Tab. 6: Ergebnisse Weender Futteranalyse

		AO	BO	AZ	BZ
Wasser	%	11.8	9.4	9.0	8.9
Asche	%	4.7	6.9	4.7	6.9
Rohprotein	%	17.3	17.1	17.6	16.9
Rohfett	%	3.9	3.9	4.0	3.9
Rohfaser	%	4.6	4.7	4.8	4.5
Calcium	%	0.73	1.5	0.74	1.5
Phosphor	%	0.56	1.2	0.56	1.1
CS-Gehalt ¹⁾	%	0.056	0.066	1.49	1.61
VPS ²⁾	%	14.5	14.3	14.7	14.1
VES ²⁾	%	13.2	13.2	13.6	13.3
Screening Antibiotics		neg.	n.u. ³⁾	n.u. ³⁾	n.u. ³⁾

¹⁾ Mittelwert zweier Analysen

²⁾ berechnete Werte für Verdauliche Energie Schwein (VES) und Verdauliches Protein Schwein (VPS)

³⁾ nicht untersucht

Tab. 7: OTC-Gehalte der Futter AO+, BO+, AZ+, BZ+

Datum	Einheit	Soll	AO+	BO+	AZ+	BZ+
16. 6.87	mg/kg	6000	5844	5955	5684	5399
8. 7.87	mg/kg	6000	6610	7755	6421	6560
30. 7.87	mg/kg	6000	5500	6853	5980	6483
17. 9.87	mg/kg	6000	6039	6456	6055	6228
3.11.87	mg/kg	6000	5150	5371	4930	5410
x	mg/kg	6000	5829	6678	5814	6016
±s	mg/kg		553	681	560	572

2.5. Fütterung

Die Futterzuteilung war restriktiv. Dabei errechnete sich die tägliche Futtermenge nach der Formel von Halter, (1984):

- Erhaltungsbedarf (EB) an verdaulicher Energie : $EB = 0.525 \text{ MJ/kg KG}_{\text{met}}^{1)}$
- Tagesbedarf (TB) an VES bei restriktiver Fütterung : $TB = 3.0 \times EB$
- Gehalt des Ferkelfutters : vgl. Tab. 6
- Futtereinwaage (FE) in g : $FE = \frac{KG_{\text{met}} \times TB \times 1000}{VES_{\text{Futter}}}$

¹⁾ Metabolisches Körpergewicht = $KG^{0.75}$

Um die individuelle Futterzuteilung machen zu können, wurden die Ferkel jeden Morgen gewogen. Eine Anpassung der Futtermenge erfolgte bei jeder Aenderung des Körpergewichtes um 0.25 kg.

Die Ferkel wurden zweimal täglich während 45 Minuten gefüttert. Mit Ausnahme der in Phase II, III und V erwähnten Abweichungen wurden die Fütterungszeiten entsprechend dem Normaltagesablauf (Tab. 3) strikte eingehalten.

In jeder Bucht war ein Hochdrucknippel montiert, aus dem Trinkwasser zur freien Verfügung stand.

2.6. Operative Venenkatheterisierung

2.6.1. Venenkatheter

Es wurde ein handelsüblicher Venenkatheter (Cavafix^R Certo,

B. Braun Melsungen AG) verwendet. Der Aussendurchmesser betrug 1.7 mm, der Innendurchmesser 1.1 mm und die Katheterlänge 32 cm. Als Verschluss diente ein Schraubdeckel eines Infusionsschlauches.

2.6.2. Narkose und Operationsvorbereitung

Die Prämedikation erfolgte intramuskulär in Form folgender Mischspritze:

- Ketaminhydrochlorid (Narketan ^R 10)		
100 mg/ml	:	0.2 ml/kg KG
- Acepromazin (Stresnil ^R)		
40 mg/ml	:	0.05 ml/kg KG
- Atropin 1 °/°°	:	0.06 ml/kg KG

Nach Wirkungseintritt erfolgten das Rasieren, das Reinigen und das Entfetten der Haut im Bereich des Operationsfeldes. Anschliessend wurden die Tiere in den Operationssaal gebracht. Ueber eine Maske wurde die Inhalationsnarkose mit 2.5 % Halothan in einem N₂O-O₂-Gemisch (im Verhältnis 3:1) eingeleitet. Sobald eine ausreichende Narkosetiefe erreicht war, wurde die Halothanzugabe je nach Bedarf auf 0.5 - 1 % reduziert.

2.6.3. Operation

Es wurde eine Kombination der von Becker und Beglinger (1979), Griot (1986) und Gutzwiller (1986) vorgestellten Methoden gewählt.

Das Tier war in linker Seitenlage fixiert. Nach der Desinfektion des Operationsfeldes erfolgte der ca. 5 cm lange Hautschnitt von leicht caudoventral nach craniodorsal durch

die Mitte der gedachten Verbindungslinie zwischen rechtem Schultergelenk und rechtem Unterkieferwinkel.

Anschliessend wurde stumpf in die Tiefe präpariert und die Vena jugularis externa freigelegt. Das sie umgebende Bindegewebe musste auf einer Länge von 4 cm gut wegpräpariert werden, damit die später zu setzenden Ligaturen nicht abrutschten.

Dann wurde die freipräparierte Vene mit drei Fäden (Mersilene^R, 3 metric) unterfangen und zwar so, dass zwei Fäden caudal und ein Faden cranial der vorgesehenen Kathetereinführstelle zu liegen kamen. Nun konnte durch Anheben dieser Fäden die Vene besser dargestellt und zusätzlich der Blutstrom unterbrochen werden.

Durch eine Inszision in der Venenwand wurde der Katheter 20 cm weit eingeführt und mit den zwei caudal angelegten Fäden durch Ligaturen in seiner Position fixiert. Eine Ligatur mit dem dritten, cranial der Inzisionsstelle angelegten Faden unterbrach den Blutstrom von cranial endgültig.

Nach Entfernung des Mandrins erfolgte eine Funktionskontrolle des Venenkatheters.

Nun wurde durch eine Stichinzision ca. 4 - 5 cm caudal der rechten Ohrbasis ein langer, vorne schwach gebogener Péan eingeführt und subkutan bis zum Operationsfeld vorgetrieben. Als Verbindung zwischen Péan und dem Venenkatheter diente ein Stück eines Infusionsverlängerungsschlauches, dessen eine Seite zwischen den Schenkeln des Péans eingeklemmt und die andere Seite mit dem Venenkatheterende verschraubt wurde. Nun konnte der Péan vorsichtig zurückgezogen werden, bis sich die Katheterkupplung ausserhalb der Stichinzision befand.

Das Katheterende wurde mit nicht resorbierbarem Fadenmaterial (Supramid^R, 3 metric) an die Haut angenäht.

Das Schliessen der Operationswunde erfolgte mit resorbierbarem Faden (Vicryl[®], 3 metric) in zwei Schichten; einer fortlaufenden Kürschnernaht, die das Gewebe in der Tiefe unter Schonung des dort verlaufenden Venenkatheters adaptierte, folgte eine subkutane Raffungsnah. Eine Hautnaht nach Reverdin mit nicht resorbierbarem Faden (Supramid[®], 3 metric) bildete den Abschluss der Operation.

Mit Gazetupfern und elastischem Klebeverband (Tensoplast[®]) wurde um den Hals der Tiere ein Verband angebracht, der die Operationswunden abdeckte, das Katheterende jedoch unbedeckt liess. Dieses wurde mit einem doppelten Tesabandstreifen (mit Gazepolsterung dazwischen), der über den ersten Verband geklebt wurde, abgedeckt.

Da bereits am 13. Versuchstag (Tab. 2) der erste i/v-Versuch durchgeführt wurde, durften weder intra- noch postoperativ Antibiotika verwendet werden. Das Einsetzen des Venenkatheters hatte demzufolge unter möglichst sterilen Bedingungen zu geschehen.

2.6.4. Katheterpflege

Um zu verhindern, dass Blutkoagula das Katheterlumen verstopften, musste der Katheter bei Nichtgebrauch immer mit Heparinlösung (25'000 I.U. Heparin pro 100 ml NaCl_{p_{hys}}) gefüllt und der Deckel gut aufgeschraubt sein.

An Tagen ohne Blutentnahme wurde der Katheter mindestens einmal täglich gespült, das heisst, nach der Entnahme von ca. 1 ml des Heparinlösung-Blutgemisches (Katheterinhalt plus Vollblut zum Spülen) wurde der Katheter erneut mit Heparinlösung (0.5 ml) gefüllt.

2.7. Blutentnahme und Probenaufbereitung

Die Blutprobenentnahmen fanden immer in den Tierbuchten statt. Dabei wurde folgender Arbeitsablauf eingehalten:

- Aspiration von 1 ml des Heparinlösung-Blutgemisches mit einer 2ml-Spritze und Verwerfen desselben
- Aspiration von 4 ml Vollblut mit einer zentrifugierbaren Blutentnahmespritze mit Trennmittel (Monovette^R, Sarstedt, Nr. 02.263)
- Auffüllen des Kathetervolumens mit 0.5 ml Heparinlösung (25'000 I.U. Heparin pro 100 ml NaCl_{phys})
- Monovette^R (enthaltend Vollblut) mindestens 30 Minuten zur Gerinnung in den Kühlschrank stellen
- Zentrifugation 10 Minuten bei 3500 Umdrehungen pro Minute. Allfällige Fibringerinnsel von der Wand der Monovette^R lösen und Zentrifugation wiederholen
- Absaugen des Serums mittels Transferpipette (Sarstedt, Nr. 86.1172) und Abfüllen in Einmal-Reagiergefäße (Sarstedt, Nr. 72.690)
- Lagerung der Proben im Tiefkühlschrank bei -18 °C bis zur Analyse

Die Zeitpunkte der Blutentnahmen während der i/v- und der p/o-Versuche sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tab. 8: Zeiten der Blutprobenentnahmen nach Applikation des Oxytetracyklins (in Minuten bzw. Stunden)

Probe Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
i/v (Phasen III+V)	-5'	5'	15'	30'	45'	60'	2h	4h	6h	8h	10h	12h	14h	24h	28h	32h
p/o (Phasen III+V)	-5'	30'	60'	90'	2h	3h	4h	6h	8h	10h	12h	14h	16h	24h	-	-

2.8. Mikrobiologische Bestimmung des Oxytetracyklins

Die Bestimmung der Oxytetracyklinkonzentration im Serum erfolgte durch einen standardisierten Agardiffusionstest nach Schifferli (1979) und Kavanagh (1963 und 1972). Dabei hemmen antibiotikahaltige Proben, die in ein ausgestanztes Loch im Agar eingefüllt werden, das Wachstum eines geeigneten Testkeimes.

Die Beziehung zwischen den Antibiotikakonzentrationen einer Standardverdünnungsreihe und den zugehörigen Hemmhofdurchmessern ergibt eine Eichkurve, mit deren Hilfe die Konzentration in Blutserumproben graphisch oder rechnerisch ermittelt werden kann.

2.8.1. Testkeim

Als Testkeim diente *Bacillus cereus*, var. *mycoides* (ATCC 11778). Nach 24-stündigem Wachstum wurden die aus einem Lyophilisat auf Blutagarplatten angezüchteten Kolonien abgewaschen, auf vierzig Agarplatten verteilt (Difco Antibiotic Medium 1, Nr. 0263-02-0) und bei 30 °C zehn Tage inkubiert.

Anschliessend wurden die Agaroberflächen dreimal mit Aqua dest. steril gewaschen und das "Waschwasser" für 30 Minuten auf 65 °C erhitzt. Nach Zentrifugation und Abgiessen des Ueberstandes wurden die Zentrifugenröhrchen mit Aqua dest. steril aufgefüllt, und es folgte wieder eine 30-minütige Erhitzung auf 65 °C mit anschliessender Zentrifugation. Dieser Vorgang wurde noch zweimal wiederholt.

Den Abschluss dieser Keimaufbereitung bildete die Verdünnung der Sporensuspension mit Aqua dest. steril auf ca. 2×10^7 Bacillen pro ml Suspension. Die Lagerung erfolgte in 1 ml-Portionen bei 4 °C (Haltbarkeit mehrere Monate).

2.8.2. Testagar

Aufbereitung des Testagars:

- 25.5 g Medium (Difco Antibiotic Medium 8, Nr. 0667.01) pro 1 Liter Wasser 15 Minuten bei 121 °C sterilisieren.
- Abkühlen auf 50 °C und 0.5 ml Sporensuspension pro Liter Agar zugeben
- 4.8 ml Agar pro Petrischale (ø 50 mm, Sarstedt, Nr. 82.1193) einfüllen und gegossene Platten auf ebener Unterlage eine Stunde stehen lassen
- Mit einem Stanzwerkzeug ein Loch mit einem Durchmesser von 10 mm aus der Mitte der Agarplatte herausstanzen

2.8.3. Eichkurve und Ermittlung der OTC-Serumspiegel

Die Standardverdünnung wurde entsprechend Tabelle 9 vorbereitet.

Tab. 9: Herstellung der Standardverdünnungen

Röhrchen-Nr.	1	2	3	4	5	6	7
Hemmstofffreies Schweineserum 1:2 verdünnt	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml	1ml
OTC (µg/ml) in Phosphatpuffer pH = 4.5	1ml à 0.125	1ml à 0.25	1ml à 0.5	1ml à 1	1ml à 2	1ml à 4	1ml à 8
Endkonzentration OTC (µg/ml) der Standardverdünnung	0.0625	0.125	0.25	0.5	1	2	4

Von diesen Verdünnungen wurden 0.1 ml in die ausgestanzten Löcher der Agarplatten pipettiert, wobei pro Verdünnung immer drei Platten mitten aus der verwendeten Agarcharge ange-
setzt wurden.

Berechnung der Eichkurve

Auf einem Rechner (HP-91) wurde die Regressionsgerade für die Wertepaare Hemmhofdurchmesser und Logarithmus der zugehörigen Standardverdünnung ermittelt.

Messung der Serumproben

0.1 ml Serum und 0.3 ml Phosphatpuffer pH 4.5 wurden gemischt und je 0.1 ml der Verdünnung in das Stanzloch dreier Agarplatten pipettiert. Der einstündigen Aufbewahrung dieser Platten bei Zimmertemperatur folgte die 16 stündige Inkubation bei 30 °C. Danach wurde die Hemmhofgröße jeder Agarplatte auf einem von unten durchleuchteten Millimeterra-
ster abgelesen.

Mit Hilfe der aus den Standardverdünnungen ermittelten Regressionsgleichung konnte aus dem Hemmhofdurchmesser jeder Serumprobe ihre OTC-Konzentration bestimmt werden.

Die Nachweisgrenze des Tests liegt bei 0.1 µg OTC/ml Serum.

Für jede Agarcharge mussten die Standardverdünnungen neu hergestellt und die Eichkurve neu berechnet werden, denn die gleiche OTC-Konzentration kann in zwei verschiedenen Agarchargen unterschiedlich grosse Hemmhöfe ergeben. Innerhalb derselben Agarcharge waren solche Unterschiede jedoch minim. Zudem wurden von jeder Serumprobe drei Platten angesetzt, um die Genauigkeit zu erhöhen.

Damit solche methodische Eigenschaften die pharmakokinetischen Berechnungen nicht beeinflussten, wurden die Agarchargen jeweils so gross gewählt, dass die Seren zusammengehörender i/v- und p/o-Versuche miteinander analysiert werden konnten.

2.9. Bestimmung chemischer Parameter im Serum

In allen Nullproben (Proben Nr. 0, Tab. 8) wurden mittels Roche Diagnostica-Kits (Phosphat-Test Roche Nr. 0710237, Magnesium-Test Roche Nr. 0710199, Calcium MTB Nr. 0714534) die Werte von Calcium, Phosphor und Magnesium im Serum bestimmt. Zusätzlich wurden sämtliche Serumproben der p/o-Versuche auf ihren Citronensäuregehalt hin untersucht (Citronensäuretest-kit Boehringer Mannheim Nr. 139076) und sogenannte "Citronensäureprofile" erstellt.

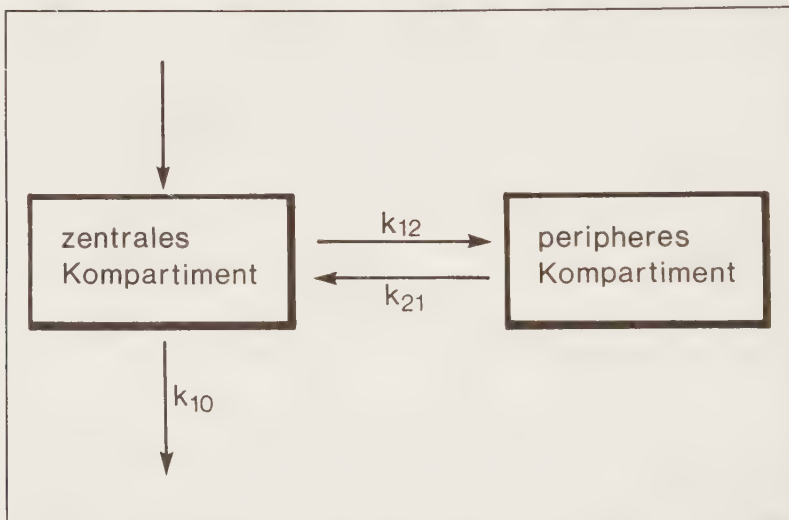
2.10. Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter

Viele Pharmaka verteilen sich im Körper entsprechend einem 2-Kompartiment-Modell (Abb. 4). Dies wird insbesondere bei intravenöser Injektion sichtbar.

Bei peroraler Applikation desselben Medikamentes lässt sich die Pharmakokinetik oft auf ein 1-Kompartiment-Modell redu-

zieren, weil die Absorption langsamer verläuft als die rasche Verteilungsphase und diese gar nicht sichtbar wird. Es handelt sich also nur scheinbar um ein 1-Kompartiment-Modell.

Abb. 4: 2-Kompartiment-Modell



Legende:

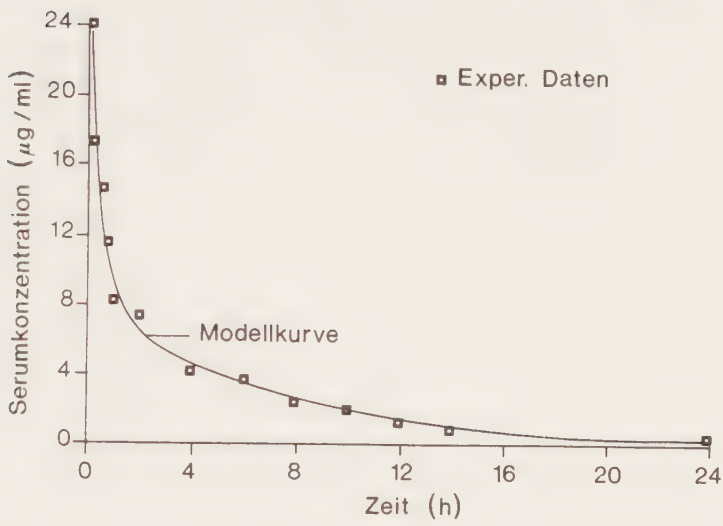
- k_{10} = Evasionskonstante aus dem zentralen Kompartiment
- k_{12} = Invasionskonstante vom zentralen ins periphere Kompartiment
- k_{21} = Evasionskonstante vom peripheren ins zentrale Kompartiment

Diese Annahmen bildeten die Grundlagen für die Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter, die auf dem "ELSFIT"-Computerprogramm (installiert auf einem VAX-Computer) der Fa. SANDOZ, Basel durchgeführt wurden.

Für jedes Tier wurden die Konzentrationsverlaufskurven der

Abb. 5: Beispiele für die Anpassung einer Verlaufskurve an die experimentellen Daten mit ELSFIT

I/V-Versuch (Tier T5a; 2-Komp.-Modell)



P/O-Versuch (Tier H2b; 1-Komp.-Modell)

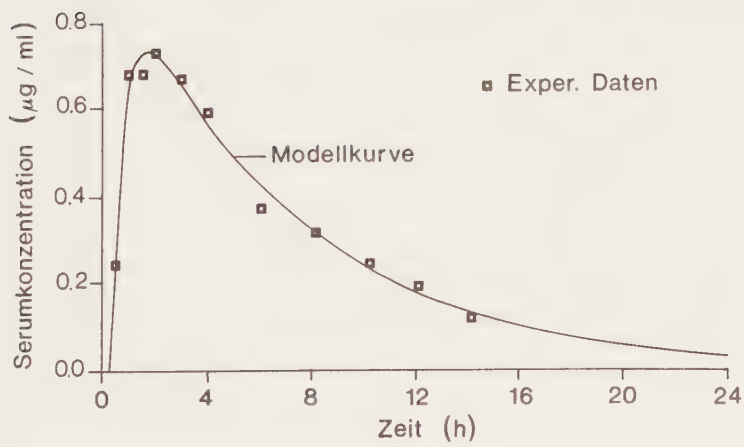
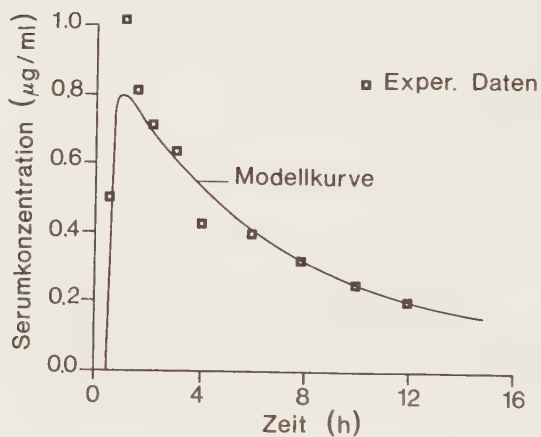
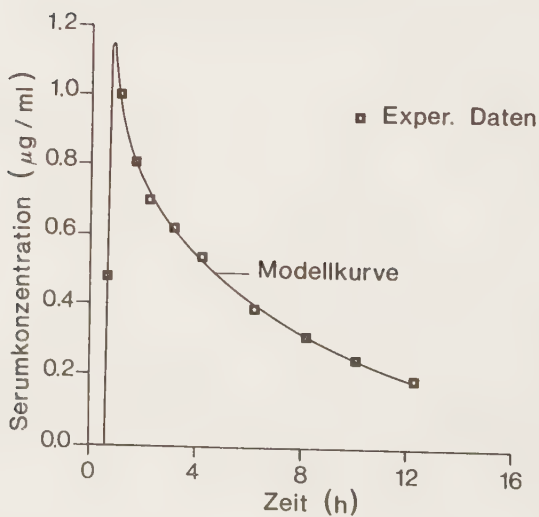


Abb. 6: Beispiel eines p/o-Versuches, bei dem die experimentellen Daten eher einem 2-Kompartiment-Modell entsprechen (Tier T5a)

1-Kompartiment-Modell



2-Kompartiment-Modell



i/v-Versuche einem 2-Kompartiment-Modell und diejenigen der p/o-Versuche einem 1-Kompartiment-Modell angepasst (Abb. 5). Bei ausgewählten p/o-Versuchen, bei denen das 1-Kompartiment-Modell nur unbefriedigende Resultate ergab, wurde auch ein 2-Kompartiment-Modell getestet (Abb. 6).

Für die Berechnungen der pharmakokinetischen Parameter von Oxytetracyclin beim Schwein erwies sich der Normalfall, nämlich ein 2-Kompartiment-Modell für die i/v-Versuche und ein 1-Kompartiment-Modell für die p/o-Versuche als beste Lösung. Folgende pharmakokinetischen Parameter wurden für jedes Tier und jeden Versuch einzeln berechnet:

i/v-Versuche: C_0 , $A_{i/v}$, α , $t_{1/2\alpha}$, B , β , $t_{1/2\beta}$, AUC,

p/o-Versuche: A_{po} , k_{abs} , $t_{1/2abs}$, k_{el} , $t_{1/2el}$, t_{lag} , AUC,
 C_{max} , t_{max}

(Definition der Abkürzungen: Kap. 2.10.4.)

2.10.1. 2-Kompartiment-Modell bei intravenöser Injektion

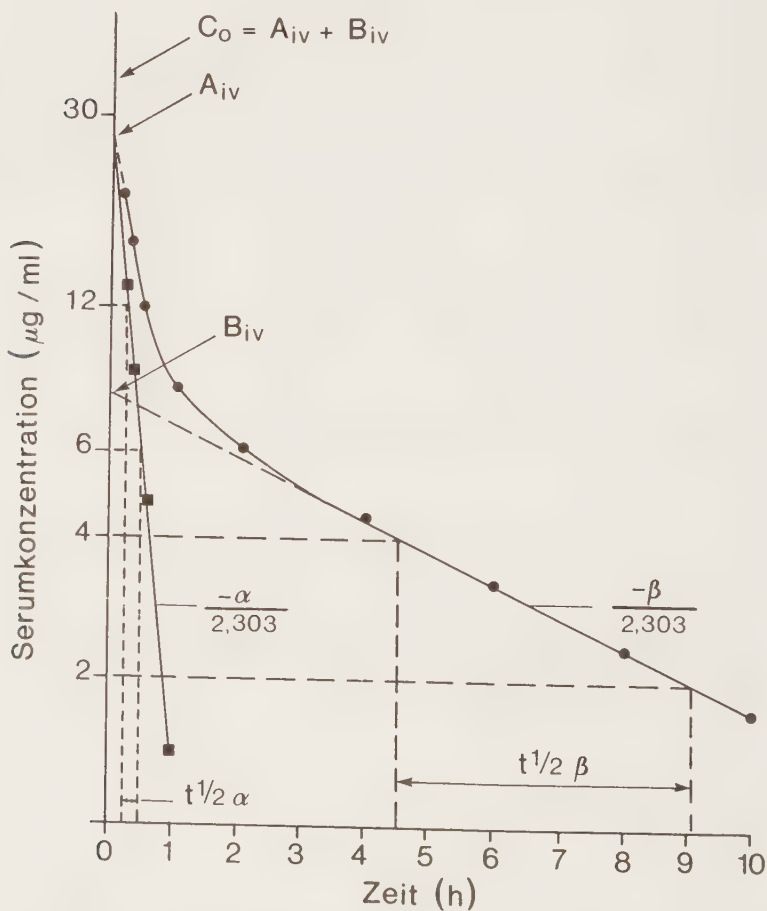
In Abbildung 7 ist der typische Verlauf der Serumkonzentration eines Medikamentes, dessen Pharmakokinetik nach intravenöser Injektion einem 2-Kompartiment-Modell entspricht, semilogarithmisch dargestellt.

Die Verlaufskurve wird mit der biexponentiellen Gleichung

$$C_t = A_{i/v} \cdot e^{-\alpha t} + B_{i/v} \cdot e^{-\beta t}$$

beschrieben. Wenn α grösser ist als β , tendiert der Ausdruck $A_{i/v} \cdot e^{-\alpha t}$ mit zunehmender Zeit gegen Null. Deshalb wird vorerst die Gleichung der terminalen Eliminationsgeraden (langsame β -Phase) berechnet.

Abb. 7: Semilogarithmische Darstellung des Konzentrationsverlaufs im Serum nach intravenöser Applikation (2-Kompartiment-Modell)



Die Geradengleichung reduziert sich auf:

$$C_t = B_{iv} \cdot e^{-\beta t}$$

bzw.

$$\log_{10} C_t = \log_{10} B_{iv} - \frac{\beta}{2.303} \cdot t$$

Dies kann der allgemeinen Geradengleichung $y = b + m \cdot x$ gleichgesetzt werden. Der Ausdruck $\log_{10} B_{iv}$ entspricht dabei dem Achsenabschnitt b und der Ausdruck $-\beta/2.303 \cdot t$ der Steigung m . Die Eliminationshalbwertszeit der β -Phase berechnet sich mit der Beziehung $t_{1/2\beta} = \ln 2/\beta$.

Die residualen Konzentrationen C_r erhält man, indem die aus der Eliminationsgeraden bis zur Zeit $t = 0$ extrapolierten Konzentrationen von den korrespondierenden wahren Konzentrationen subtrahiert werden. Die residualen Konzentrationen sind durch den Ausdruck

$$C_r = A_{iv} \cdot e^{-\alpha t}$$

bzw.

$$\log_{10} C_r = \log_{10} A_{iv} - \frac{\alpha}{2.303} \cdot t$$

beschrieben. Analog zur β -Phase wird die Eliminationsgerade der α -Phase durch den Achsenabschnitt $b = \log A_{iv}$ und die Steigung $m = -\alpha/2.303$ definiert. Die Eliminationshalbwertszeit ist $t_{1/2\alpha} = \ln 2/\alpha$.

Die Auflösung der biexponentiellen Gleichung der Verlaufskurve ermöglicht demzufolge die Berechnung der pharmakokinetischen Parameter (Ritschel, 1984).

2.10.2. 1-Kompartiment-Modell bei peroraler Applikation

Der typische Verlauf der Serumkonzentration nach peroraler Applikation eines Medikamentes, welches den Charakteristiken eines 1-Kompartiment-Modells gehorcht, ist in Abbildung 8 semilogarithmisch dargestellt.

Um den Verlauf der Konzentrations-Zeit-Kurve zu beschreiben, wird die Gleichung

$$C_t = A_{po} \cdot (e^{-k_{el} \cdot dt} - e^{-k_{abs} \cdot dt})$$

eingesetzt (Gibaldi und Perrier, 1975).

Vorausgesetzt dass k_{abs} grösser ist als k_{el} , wird der Ausdruck $e^{-k_{abs} \cdot dt}$ mit zunehmender Zeit gegen Null tendieren. Die Gleichung der terminalen Eliminationsgeraden reduziert sich somit zu

$$C_t = A_{po} \cdot e^{-k_{el} \cdot dt}$$

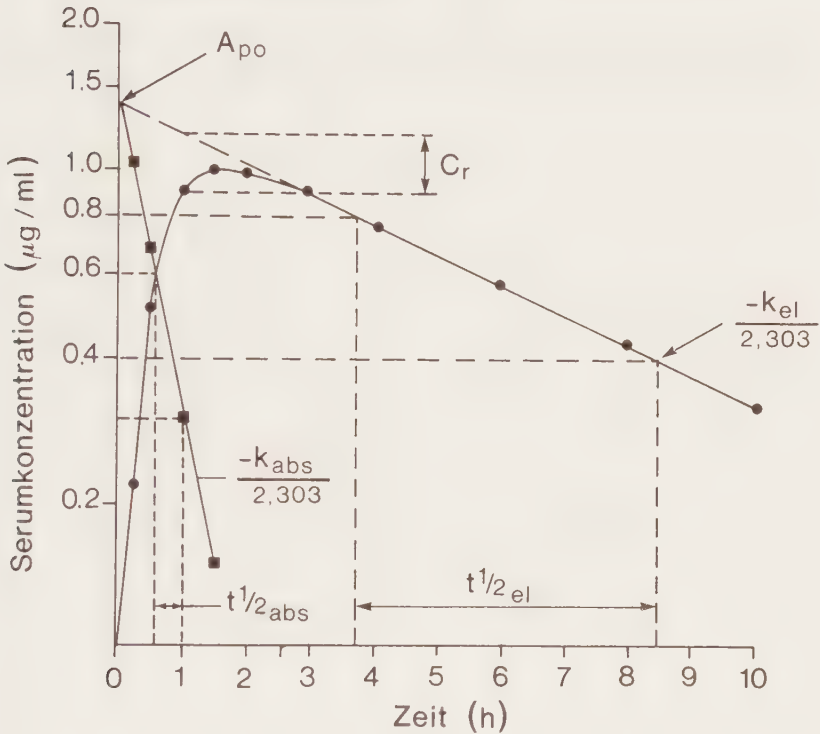
bzw.

$$\log_{10} C_t = \log_{10} A_{po} - \frac{k_{el}}{2.303} \cdot dt$$

Entsprechend dem 2-Kompartiment-Modell bei intravenöser Applikation ist die Steigung $m = -k_{el}/2.303$ und der Achsenabschnitt $b = \log_{10} A_{po}$.

Analog zu Kap. 2.10.1. kann mit der Methode der residualen Konzentrationen C_r die Steigung $m = -k_{abs}/2.303$ und der Achsenabschnitt $b = \log_{10} A_{po}$ der Absorptionsgeraden sowie die Absorptionshalbwertszeit $t_{1/2_{abs}}$ berechnet werden.

Abb. 8: Semilogarithmische Darstellung des Konzentrations-
verlaufs im Serum nach peroraler Applikation
(1-Kompartiment-Modell)



Zur Berechnung von C_{max} muss zuerst t_{max} ermittelt werden.
 t_{max} ist der Zeitpunkt, in dem die Steigung der Konzentrations-Zeit-Kurve Null beträgt. Er wird mit der Gleichung

$$t_{max} = \frac{2.303}{k_{abs} - k_{el}} \cdot \log \frac{k_{abs}}{k_{el}}$$

berechnet (Gibaldi und Perrier, 1975).

Nun kann durch Einsetzen von t_{max} in die Gleichung

$$C_t = A_{p/o} \cdot (e^{-k_{el} \cdot dt} - e^{-k_{abs} \cdot dt})$$

das zugehörige C_{max} ermittelt werden. Dabei ist dt die Differenz von t_{max} und t_{lag} ($dt = t_{max} - t_{lag}$).

2.10.3. Berechnung der Bioverfügbarkeit

Die Berechnung der Bioverfügbarkeit (BV) stützt sich auf das Gesetz der korrespondierenden Flächen (Dost, 1968). Man vergleicht die totale Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area Under the Curve = AUC) bei peroraler mit derjenigen bei intravenöser Applikation. Vergleichen darf man jedoch nur Kurven, die mit demselben Medikament beim gleichen Tier erhoben wurden. Die für den i/v-Versuch berechnete $AUC_{0-\infty}$ entspricht einer Bioverfügbarkeit von 100 %, da die gesamte applizierte Dosis im zentralen Kompartiment erscheint. Bei peroraler Applikation ist die Bioverfügbarkeit kleiner als 100 % und abhängig von der enteralen Absorbierbarkeit. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

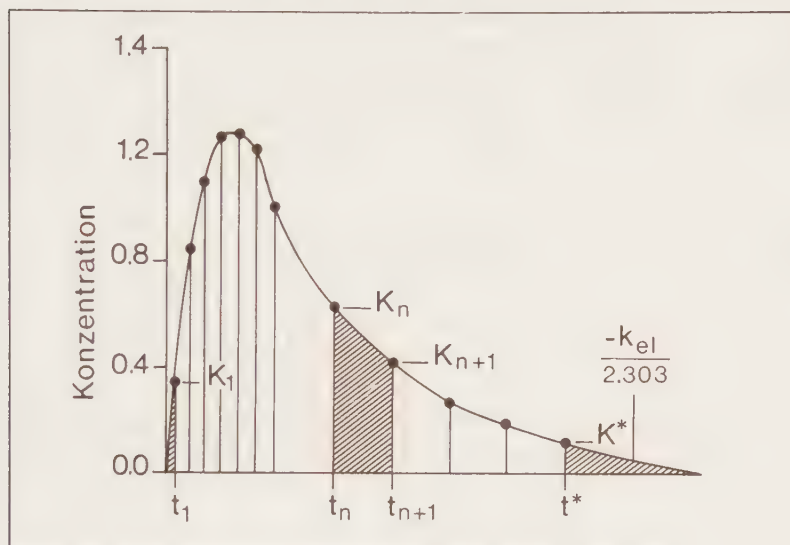
$$BV = \frac{AUC_{p/o}}{AUC_{i/v}} \cdot \frac{Dosis_{i/v}}{Dosis_{p/o}} \cdot 100 \quad (\text{in \%})$$

Der Ausdruck $Dosis_{i/v}/Dosis_{p/o}$ ist ein Korrekturfaktor, falls für den i/v- und den p/o-Versuch nicht die gleichen Dosierungen verwendet wurden. Bei gleichen Dosierungen ist der Korrekturfaktor 1.

Die AUC wird mit der Trapezregel (Baggot, 1977) bestimmt. Wie Abbildung 9 zeigt, setzt sich die bis unendlich extrapolierte $AUC_{0-\infty}$ aus der Dreiecksfläche $\frac{1}{2}(t_1 \cdot K_1)$, den Trapez-

flächen $\frac{1}{2}(t_{n+1}-t_n) \cdot (K_n+K_{n+1})$ und der Dreiecksfläche K_*/k_{el} zusammen. Dabei ist K_* die letzte gemessene Serumkonzentration und k_{el} die Eliminationskonstante der terminalen Phase.

Abb. 9: Berechnung der AUC mit der Trapezregel



2.10.4. Erklärung der pharmakokinetischen Parameter

A_{1v} : Konzentration, bei der die Eliminationsgerade der schnellen α -Phase (i/v-Versuch, 2-Kompartiment-Modell) in einer semilogarithmischen Darstellung von Serumkonzentration (Ordinate) und Zeit (Abszisse) die Y-Achse schneidet. [µg/ml]

A_{po} : Konzentration, bei der die Eliminationsgerade der Eliminationsphase (p/o-Versuch, 1-Kompartiment-Modell) die Y-Achse schneidet.

dell) in einer semilogarithmischen Darstellung von Serumkonzentration (Ordinate) und Zeit (Abszisse) die Y-Achse schneidet. [$\mu\text{g/ml}$]

$\alpha_{i,v}$: Eliminationskonstante der schnellen α -Phase eines Medikamentes, das bei intravenöser Verabreichung den Charakteristiken eines 2-Kompartiment-Modells gehorcht. Sie wird aus der Neigung der Eliminationsgeraden in einer semilogarithmischen Darstellung der residualen Serumkonzentrationen C_r und der Zeit t berechnet. [h^{-1}]

$\text{AUC}_{0-\infty}$: Bis unendlich extrapolierte, totale Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve. [$\mu\text{g/ml} \cdot \text{h}$]

$B_{i,v}$: Konzentration, bei der die Eliminationsgerade der langsamen β -Phase (i/v -Versuch, 2-Kompartiment-Modell) in einer semilogarithmischen Darstellung von Serumkonzentration (Ordinate) und Zeit (Abszisse) die Y-Achse schneidet. [$\mu\text{g/ml}$]

$\beta_{i,v}$: Eliminationskonstante der langsamen β -Phase eines Medikamentes, das bei intravenöser Verabreichung den Charakteristiken eines 2-Kompartiment-Modells gehorcht. Sie wird aus der Neigung der Eliminationsgeraden in einer semilogarithmischen Darstellung der Serumkonzentrationen C_t und der Zeit t berechnet. [h^{-1}]

BV : Bioverfügbarkeit. Sie ist ein Mass für den Anteil der peroral verabreichten Dosis X_0 , der im zentralen Kompartiment erscheint. [%]

C_{max} : Maximale Serumkonzentration, die nach einmaliger, anderer als intravenöser Applikation eines Medikamentes erreicht wird. [$\mu\text{g/ml}$]

- C_t : Serumkonzentration zur Zeit t . [µg/ml]
- C_r : Residuale Serumkonzentration. Sie ist die Differenz zwischen der effektiv gemessenen Serumkonzentration und dem korrespondierenden, auf der terminalen Eliminationsgeraden gelegenen Serumwert. [µg/ml]
- C_0 : Serumkonzentration zur Zeit $t = 0$ nach intravenöser Injektion. Summe von A_{iv} und B_{iv} . [µg/ml]
- k_{abs} : Absorptionskonstante eines Medikamentes, das bei peroraler Verabreichung den Charakteristiken eines 1-Kompartiment-Modells gehorcht. Sie wird aus der Steigung der Absorptionsgeraden in einer semilogarithmischen Darstellung der residualen Serumkonzentrationen C_r und der Zeit t berechnet. [h^{-1}]
- k_{el} : Eliminationskonstante eines Medikamentes, das bei peroraler Verabreichung den Charakteristiken eines 1-Kompartiment-Modells gehorcht. Sie wird aus der Neigung der Eliminationsgeraden in einer semilogarithmischen Darstellung der Serumkonzentrationen C_t und der Zeit t berechnet. [h^{-1}]
- t_{lag} : Lagtime. Zeitliche Verzögerung zwischen peroraler Applikation und Beginn der Absorption. [h]
- dt : Differenz zwischen Zeit t und lagtime. [h]
- $t_{\frac{1}{2}el}$: Halbwertszeit für die Eliminationsphase. Entspricht der Zeit, die verstreicht, bis die Serumkonzentration C_t auf die Hälfte ($\frac{1}{2}C_t$) abgesunken ist. Um die verschiedenen Halbwertszeiten unterscheiden zu können, werden entsprechende Indices angegeben. ($t_{\frac{1}{2}el}$, $t_{\frac{1}{2}a}$, $t_{\frac{1}{2}p}$ etc.) [h]

$t_{\frac{1}{2}abs}$: Halbwertszeit für die Absorption. Entspricht der Zeit, die verstreicht, bis die Serumkonzentration C_t eines beliebigen Zeitpunktes auf das Doppelte ($2 \cdot C_t$) angestiegen ist. [h]

t_{max} : Zeitpunkt, in welchem nach einmaliger, anderer als intravenöser Applikation die maximale Serumkonzentration C_{max} erreicht wird. [h]

2.11. Statistische Methoden

Mittels eines t-Testes für unabhängige Stichproben wurde geprüft, ob zwischen den beiden Tiergruppen T und H an den Versuchstagen 1, 16 und 24 bezüglich den Lebendgewichten signifikante Unterschiede bestanden. Der gleiche Test wurde auch für die Werte der Tabellen 23 und 24 verwendet. Unterschiede sind signifikant, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0.05$ beträgt.

Bei den Parametern Tageszuwachs, Tagesverzehr und Futterverwertung sowie bei allen berechneten pharmakokinetischen Parametern wurde eine zweifache Varianzanalyse mit wiederholten Messungen durchgeführt (Feldman et al., 1986). Dabei wird berücksichtigt, dass bei Vergleichen innerhalb einer Tiergruppe (z.B. Vergleich eines Mittelwertes in Phase III mit demjenigen in Phase V bei Gruppe T) die Stichproben abhängig sind. Im Gegensatz dazu sind bei Vergleichen zwischen den Gruppen (z.B. Vergleich zwischen Mittelwerten der zwei Tiergruppen in Phase III) die Stichproben als unabhängig zu betrachten.

3. ERGEBNISSE

Alle Versuche konnten ohne wesentliche gesundheitliche Störungen der Ferkel durchgeführt werden. Während der Erholungsphase (Phase II) wurden bei einigen der Tiere erhöhte Körpertemperaturen gemessen. In diesem Zusammenhang ist nochmals darauf hinzuweisen, dass weder intra- noch postoperativ irgendwelche Antibiotika eingesetzt wurden. Diese Einschränkung war nötig, damit zu Beginn des i/v-Versuches am 13. Versuchstag (Tab. 2) eindeutige Ausgangsbedingungen herrschten. Zu Beginn des i/v-Versuches in Phase III lagen die Körpertemperaturen bei allen Tieren wieder im Normalbereich.

Als Ergebnisse werden stets die Mittelwerte der beiden Versuchsgruppen angegeben. Die Resultate der Einzeltiere sind in den Tabellen im Anhang zu finden.

Die Unterschiede werden bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ als signifikant beurteilt.

3.1. Gewichtsentwicklung, Futterverzehr und Futterverwertung

Für die Auswertung dieser Parameter wurde der Versuch in zwei Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt dauert 15 Tage (1. Versuchstag bis am Morgen des 16. Versuchstages) und beinhaltet die Phasen I, II und III (Tab. 2). Der acht Tage dauernde zweite Abschnitt umfasst die Phasen IV und V (Tab. 2). Beide Versuchsabschnitte enthalten sowohl eine Phase ohne Stress (Phasen I und IV) als auch mindestens eine mit erhöhter Stressbelastung (Phasen II, III und V).

Das Gewicht der Tiere zu Beginn und am Ende des 1. Abschnittes sowie die entsprechenden Werte für Tageszuwachs, Futterverzehr und Futterverwertung sind in Tabelle 10 angegeben, die entsprechenden Werte für den 2. Abschnitt in Tabelle 11.

Tab. 10: Lebendgewicht, Futterverzehr und Futterverwertung
während dem 1. Versuchsabschnitt
(Phasen I, II und III; Dauer 15 Tage)

	Gruppe	
	T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)
LG ¹⁾ Tag 1 kg	10.05 ± 1.02	9.70 ± 0.77
LG ¹⁾ Tag 16 kg	13.92 ± 0.90	13.20 ± 1.15
Zuwachs total kg	3.87 ± 1.09	3.50 ± 1.16
øTageszuwachs g	258 ± 73	234 ± 77
rel	100 %	90.7 %
Verzehr total kg	6.791 ± 1.072	6.362 ± 1.137
øVerzehr/Tag g	453 ± 72	424 ± 76
rel	100 %	93.6 %
øFutterverwertung	1.84 ± 0.36	1.97 ± 0.55
rel	100 %	107.1 %

¹⁾ LG = Lebendgewicht

Tageszuwachs

Im 1. Versuchsabschnitt liegt bei Gruppe H der durchschnittliche Tageszuwachs um 9.3 % tiefer als bei der anderen Gruppe. Der Unterschied könnte die Auswirkung davon sein, dass Gruppe H ein tendenziell tieferes durchschnittliches Lebendgewicht zu Beginn des Versuches aufwies.

Im zweiten Versuchsabschnitt (Tab. 11) erreichte ebenfalls Gruppe H einen um 8.4 % tieferen durchschnittlichen Tageszuwachs. Obwohl bei Gruppe T in beiden Versuchsabschnitten der Tageszuwachs leicht höhere Werte aufwies, war das durchschnittliche Lebendgewicht dieser Gruppe am Tag 24 nicht signifikant höher als das der anderen (Tab. 11).

Futtermverzebr

Der tägliche Futtermverzebr (Tab. 10 und 11) lag bei Gruppe H im 1. und im 2. Versuchsabschnitt 6.4 % bzw. 6.2 % tiefer als bei Gruppe T.

Futtermverwertung

Ein ähnliches Bild wie bereits beim Tageszuwachs und beim Futtermverzebr ergibt sich bei der Futtermverwertung (Tab. 10 und 11). Die Mittelwerte der Gruppe H sind um 7.1 % bzw. 4.9 % schlechter als diejenigen von Gruppe T, d.h. diese Tiere brauchten verglichen mit den anderen im Durchschnitt 7.1 % bzw. 4.9 % mehr Futter für den gleichen Gewichtszuwachs.

Tab. 11: Lebendgewicht, Futtermverzebr und Futtermverwertung während dem 2. Versuchsabschnitt
(Phasen IV und V; Dauer 8 Tage)

			Gruppe	
			T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)
LG ¹⁾	Tag 16	kg	13.92 $\pm$ 0.90	13.20 $\pm$ 1.15
LG ¹⁾	Tag 24	kg	17.37 $\pm$ 1.42	16.36 $\pm$ 1.83
Zuwachs total	kg		3.45 $\pm$ 0.67	3.16 $\pm$ 0.82
Tageszuwachs	g		431 $\pm$ 84	395 $\pm$ 55
	rel		100 %	91.6 %
Verzebr total	kg		6.278 $\pm$ 0.904	5.886 $\pm$ 0.891
Verzebr/Tag	g		785 $\pm$ 113	736 $\pm$ 111
	rel		100 %	93.8 %
Futtermverwertung			1.84 $\pm$ 0.14	1.93 $\pm$ 0.30
	rel		100 %	104.9 %

¹⁾ LG = Lebendgewicht

3.2. IV-Versuche Phase III (Futter ohne CS)

3.2.1. Verträglichkeit von Oxytetracyclin

Nach der Injektion des Oxytetracyclins konnten bei keinem Ferkel Sofortreaktionen beobachtet werden. Die Ferkel zeigten normalen Appetit. Nach dem Fressen schienen die Tiere jedoch während der nächsten drei bis vier Stunden etwas erschöpft. Dies äusserte sich in vermehrtem Liegen. Ausserdem reagierten die Tiere im Gegensatz zum Normalverhalten viel weniger auf die Manipulationen bei den Blutentnahmen.

3.2.2. Blutspiegel und Mittelwertskurven

In Tabelle 12 sind von beiden Tiergruppen die mittleren OTC-Serumkonzentrationen der i/v-Versuche (Phase III) aufgeführt. Die Berechnung dieser Werte geschah, indem die individuellen OTC-Blutspiegel der je sechs Tiere beider Tiergruppen (T und H) gemittelt wurden.

Die Kontrollproben zur Zeit $t = 0$ (vor der OTC-Injektion) waren alle negativ, enthielten also keine Substanzen, die das Wachstum des Testkeimes hemmten.

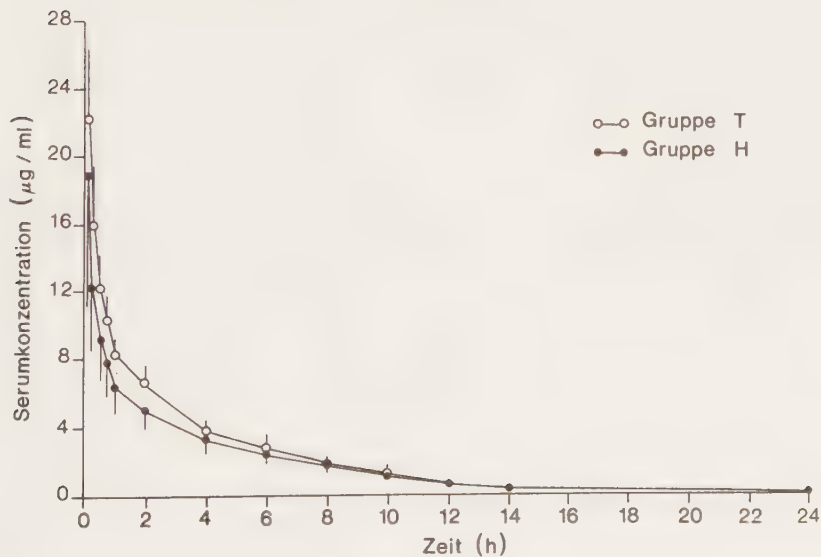
Die Mittelwerte der OTC-Konzentrationen bei Gruppe H sind allgemein etwas tiefer als diejenigen bei der anderen Gruppe. Erst bei der 12-Stunden-Probe gleicht sich dieser Unterschied aus. Ausserdem sind bei der Gruppe H die Standardabweichungen bei den ersten fünf Blutproben relativ gross. Dies ist auf das Tier H1 (Anhang Tab. III) zurückzuführen, in dessen Serum vor allem zu Beginn des Versuches auffallend hohe OTC-Konzentrationen gemessen wurden.

28 Stunden nach der Injektion konnte nur noch bei Tier T4a ein OTC-Serumspiegel ($0.23 \mu\text{g/ml}$) nachgewiesen werden. Die 32-Stunden-Proben ergaben bei allen Tieren nicht nachweisbare Werte im Serum.

Tab. 12: Mittlere OTC-Konzentrationen im Serum ($\mu\text{g/ml}$).
i/v-Versuche Phase III

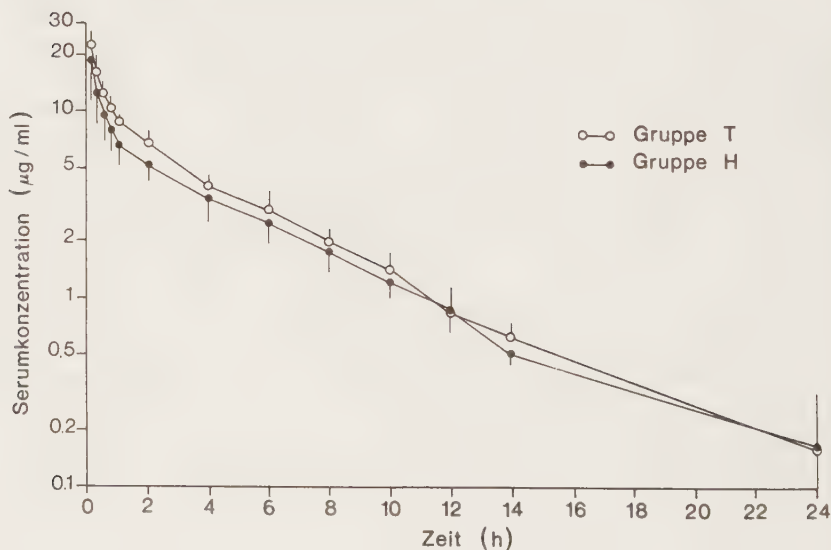
Zeit (h)	Gruppe			
	T (0.7 % Ca)		H (1.4 % Ca)	
0	0	$\pm$ 0	0	$\pm$ 0
0.083	22.31	$\pm$ 4.25	18.96	$\pm$ 7.56
0.25	16.07	$\pm$ 3.57	12.30	$\pm$ 3.80
0.50	12.24	$\pm$ 2.05	9.30	$\pm$ 2.48
0.75	10.44	$\pm$ 1.52	7.93	$\pm$ 1.88
1.0	8.51	$\pm$ 0.94	6.43	$\pm$ 1.35
2.0	6.73	$\pm$ 1.13	5.11	$\pm$ 0.93
4.0	3.94	$\pm$ 0.61	3.45	$\pm$ 0.92
6.0	2.92	$\pm$ 0.78	2.52	$\pm$ 0.54
8.0	1.95	$\pm$ 0.35	1.80	$\pm$ 0.44
10.0	1.41	$\pm$ 0.34	1.24	$\pm$ 0.25
12.0	0.84	$\pm$ 0.18	0.90	$\pm$ 0.27
14.0	0.61	$\pm$ 0.13	0.52	$\pm$ 0.07
24.0	0.16	$\pm$ 0.10	0.17	$\pm$ 0.16
28.0	0.04	$\pm$ 0.09	0	$\pm$ 0
32.0	0	$\pm$ 0	0	$\pm$ 0

Abb. 10: Verlaufskurven der OTC-Serumkonzentrationen.
Mittelwerte der i/v-Versuche von Phase III



In Abbildung 10 sind die Werte von Tabelle 12 inklusive der Standardabweichungen für Gruppe T und H gezeichnet. Der Verlauf der Kurven deutet auf eine mehr-exponentielle Funktion hin. Dies ist leicht zu überprüfen, wenn man die Werte semilogarithmisch darstellt (Abb. 11). Es ist deutlich zu erkennen, dass die steil verlaufende Gerade der Anfangsphase nach ca. zwei Stunden in die flacher verlaufende Gerade der Eliminationsphase übergeht. Dies deutet auf eine biexponentielle Funktion hin, denn eine monoexponentielle würde in der semilogarithmischen Darstellungsweise eine Gerade ergeben.

Abb. 11: Semilogarithmische Darstellung der Verlaufskurven von Abbildung 10



3.2.3. Pharmakokinetische Parameter von OTC bei i/v-Applikation beim Ferkel

Die pharmakokinetischen Parameter wurden für jedes Einzeltier separat berechnet. In Tabelle 13 sind davon die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen getrennt nach Gruppe T und H aufgeführt.

Die Mittelwerte von A_{1v} sind fast gleich, jedoch ist die Standardabweichung bei Gruppe H hoch. Dies rührt von den Tieren H1 und H6 her (Anhang Tab. VII), die im Vergleich zu den anderen vier Tieren dieser Gruppe hohe Werte aufwiesen. Entsprechend wirkt sich dies auf die Eliminationskonstante α bzw. auf $t_{1/2\alpha}$ aus.

Die Mittelwerte von B_{1v} sind relativ stark verschieden. Aufgrund der Einzelwerte der Gruppe T (Anhang Tab. VII) muss aber angenommen werden, dass 9.22 ± 1.68 ein eher zu hoher Mittelwert sein dürfte, denn es sind darin die drei einzigen Tiere des ganzen Versuches mit einem $B_{1v} > 10.0 \text{ } \mu\text{g/ml}$ enthalten (Anhang Tab. VII und IX).

Die Werte für β , $t_{1/2\beta}$ und C_0 stimmen numerisch gut überein.

Tab. 13: Pharmakokinetische Parameter von OTC nach i/v-Injektion beim Ferkel (Phase III)

	Gruppe	
	T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)
C_0 (µg/ml)	25.48 ± 5.83	23.42 ± 10.03
A_{1v} (µg/ml)	16.25 ± 4.85	16.01 ± 8.76
α (h^{-1})	2.88 ± 0.73	3.99 ± 1.22
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.26 ± 0.06	0.19 ± 0.07
B_{1v} (µg/ml)	9.22 ± 1.68	7.41 ± 1.76
β (h^{-1})	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.02
$t_{1/2\beta}$ (h)	3.69 ± 0.56	3.91 ± 0.36

3.3. PO-Versuche Phase III (Futter ohne CS)

3.3.1. Verträglichkeit von Oxytetracyclin

Die Palatabilität des Medizinalfutters schien durch das Einmischen des bitter schmeckenden Oxytetracyclins in hoher Konzentration nicht beeinflusst worden zu sein. Alle Tiere hatten nach maximal sieben Minuten ihre Spezialfutterration gefressen und erhielten danach sofort vom OTC-freien Versuchsfutter (Kap. 2.2.3. und 2.3.5.).

Eine ähnliche Wirkung auf das Verhalten der Tiere, wie sie bei der intravenösen Injektion des Oxytetracyclins zu beobachten war (Kap. 3.2.1.), zeigte sich bei der peroralen Verabreichung nie.

3.3.2. Blutspiegel und Mittelwertskurven

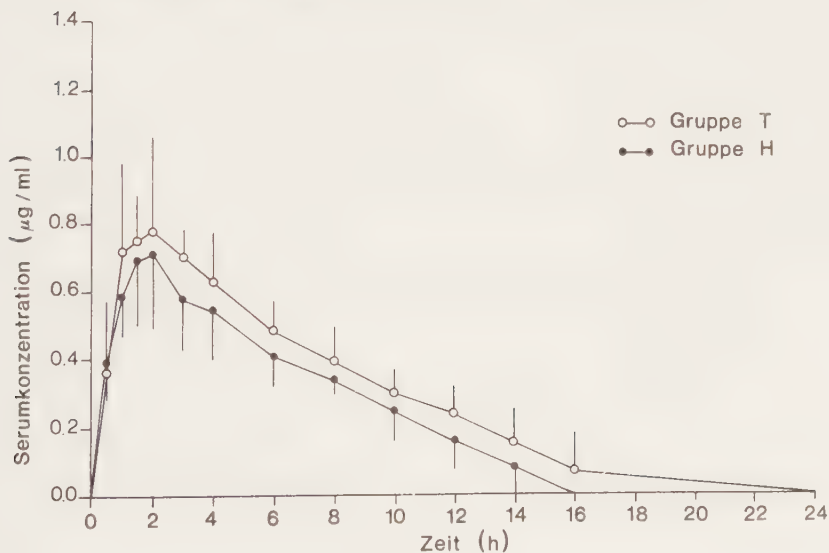
Tabelle 14 enthält die mittleren OTC-Serumkonzentrationen beider Tiergruppen bei den p/o-Versuchen in Phase III. Es handelt sich um Mittelwerte, die aus den individuellen OTC-Serumspiegeln von je 6 Tieren pro Gruppe berechnet wurden. Die Kontrollproben zur Zeit $t = 0$ (vor der Verfütterung des hochkonzentrierten Medizinalfutters) waren alle negativ.

Bei Gruppe H liegen die Werte allgemein tiefer als bei Gruppe T. Sichtbar wird dies besonders gut beim 16-Stundenwert, der für Gruppe H bereits null ist, während er bei Gruppe T noch $0.07 \pm 0.11 \mu\text{g/ml}$ beträgt. Vergleicht man die Einzeltiere (Anhang Tab. IV), so bemerkt man, dass beim Tier H4a bereits der 12-Stundenwert null ist. Der 14-Stundenwert ist in Gruppe H bereits bei drei Tieren null (H3a, H4a, H6a) Die Tatsache, dass die OTC-Serumspiegel bei den Tieren so unterschiedlich lange anhielten, erklärt die relativ grossen Standardabweichungen der 12, 14 bzw 16-Stunden-Mittelwerte.

Tab. 14: Mittlere OTC-Konzentration im Serum ($\mu\text{g/ml}$).
p/o-Versuche Phase III

Zeit (h)	Gruppe	
	T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)
0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
0.5	0.36 $\pm$ 0.08	0.39 $\pm$ 0.18
1.0	0.72 $\pm$ 0.26	0.59 $\pm$ 0.12
1.5	0.75 $\pm$ 0.14	0.70 $\pm$ 0.20
2.0	0.78 $\pm$ 0.28	0.71 $\pm$ 0.22
3.0	0.71 $\pm$ 0.08	0.58 $\pm$ 0.15
4.0	0.63 $\pm$ 0.14	0.55 $\pm$ 0.15
6.0	0.48 $\pm$ 0.09	0.41 $\pm$ 0.09
8.0	0.40 $\pm$ 0.10	0.34 $\pm$ 0.05
10.0	0.30 $\pm$ 0.07	0.25 $\pm$ 0.09
12.0	0.24 $\pm$ 0.08	0.16 $\pm$ 0.09
14.0	0.15 $\pm$ 0.10	0.08 $\pm$ 0.09
16.0	0.07 $\pm$ 0.11	0 $\pm$ 0
24.0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

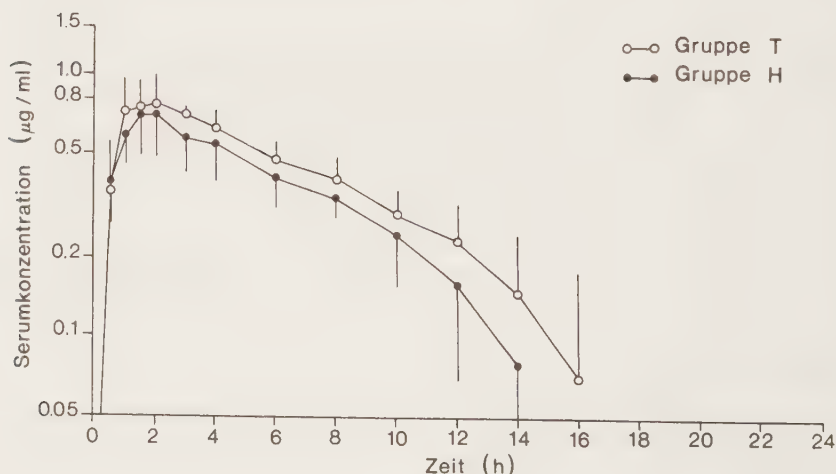
Abb. 12: Verlaufskurven der OTC-Serumkonzentrationen.
Mittelwerte der p/o-Versuche von Phase III



In Abbildung 12 sind die Mittelwerte von Tabelle 14 als Verlaufskurven gezeichnet. Nach einem steilen Anstieg erreichen sie bei ca. zwei Stunden ihr Maximum und fallen danach mit gleicher, regelmässiger Neigung gegen Null ab. Der auffälligste Unterschied zwischen den Kurven besteht darin, dass diejenige von Gruppe T ein höheres Maximum aufweist und dementsprechend später Null erreicht.

Die semilogarithmische Darstellung (Abb. 13) der Verlaufskurven von Abbildung 12 ergibt für die Eliminationsphasen beinahe Geraden, die gegen das Ende hin etwas steiler abfallen.

Abb. 13: Semilogarithmische Darstellung der Verlaufskurven von Abbildung 12



3.3.3. Pharmakokinetische Parameter von OTC bei p/o-Applikation beim Ferkel

In Tabelle 15 sind die Mittelwerte der zuvor für jedes Einzeltier ermittelten pharmakokinetischen Parameter aufgelistet.

Tab. 15: Pharmakokinetische Parameter von OTC bei p/o-Applikation beim Ferkel (Phase III)

	Gruppe	
	T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)
A_{po} ($\mu\text{g/ml}$)	1.06 ± 0.24	0.94 ± 0.32
t_{lag} (h)	0.29 ± 0.19	0.20 ± 0.18
k_{abs} (h^{-1})	4.54 ± 4.56	3.19 ± 3.35
$t_{\frac{1}{2}abs}$ (h)	0.38 ± 0.34	0.34 ± 0.16
k_{el} (h^{-1})	0.13 ± 0.03	0.14 ± 0.05
$t_{\frac{1}{2}el}$ (h)	5.49 ± 1.23	5.80 ± 2.41
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0.80 ± 0.14	0.70 ± 0.18
t_{max} (h)	1.68 ± 0.69	1.57 ± 0.40

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind bei allen acht Parametern klein. Die Mittelwerte von k_{abs} bzw. $t_{\frac{1}{2}abs}$ und t_{lag} weisen relativ grosse Standardabweichungen auf. Die Erklärung dafür geben die Einzelwerte der Tiere T5a, T6a und H1a (Anhang Tab. IV). Bei diesen Tieren wurden bereits in Blutprobe 2 (Tab. 8) Maximalkonzentrationen gemessen, während bei den anderen Tieren das Maximum erst in Blutprobe 3, 4 oder 5 erreicht wurde. Somit blieben für die Berechnung der Absorptionsphase bei den Tieren T5a, T6a und H1a nur noch zwei Messpunkte übrig, was diese grossen Abweichungen zu erklären vermag.

Auch bei den anderen Tieren, deren Absorptionsphase mit Hilfe von drei oder vier Messpunkten berechnet wurde, ist die

Absorptionsphase nicht sehr gut definiert. Deshalb müssen auftretende Unterschiede zwischen den beiden Tiergruppen, wenn sie die Parameter k_{abs} bzw. $t_{1/2abs}$ und t_{lag} betreffen, besonders vorsichtig interpretiert werden.

Die Mittelwerte von k_{el} und $t_{1/2el}$ liegen bei Gruppe H geringfügig höher. Gleichzeitig sind aber auch die Standardabweichungen grösser als bei der anderen Gruppe.

C_{max} und t_{max} wurden gemäss den Angaben in Kapitel 2.10.2. berechnet. Diese beiden Parameter sind bei beiden Gruppen praktisch identisch.

3.4. IV-Versuche Phase V (Futter mit CS)

3.4.1. Blutspiegel und Mittelwertskurven

Eine Auflistung der mittleren OTC-Serumkonzentrationen getrennt nach Tiergruppen ist in Tabelle 16 zu finden. Es sind Mittelwerte von je sechs Tieren.

Keine der Kontrollproben zur Zeit $t = 0$ (vor der OTC-Injektion) war positiv.

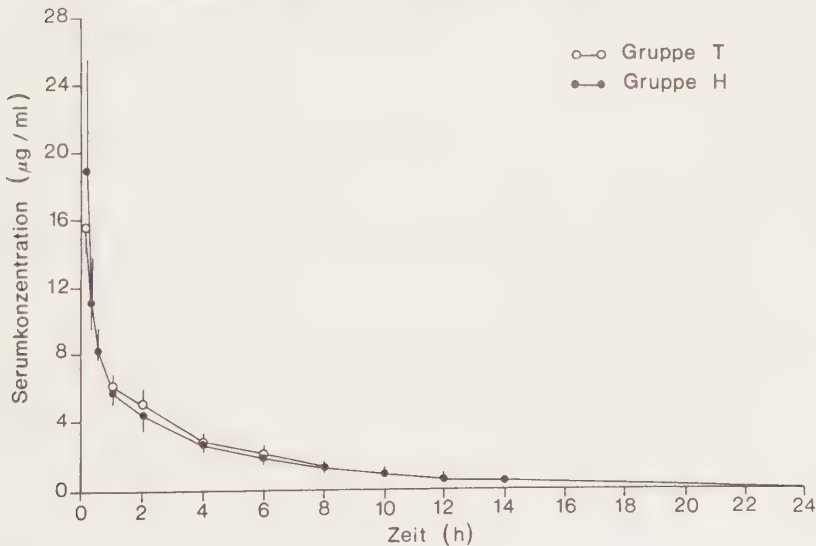
Bei Gruppe H weist der erste Blutwert eine relativ grosse Standardabweichung auf, was zurückzuführen ist auf die Tiere H5b und H6b (Anhang Tab. V). Die restlichen Werte stimmen gut mit denen der Behandlung T überein bis auf den 28-Stundenwert. Dieser ist bei Gruppe T nicht null, weil beim Tier T4b noch eine OTC-Konzentration von $0.23 \mu\text{g/ml}$ im Serum gemessen wurde (Anhang Tab. V), während der Serumspiegel bei allen andern Tieren zu diesem Zeitpunkt unter die Nachweisgrenze gesunken war.

Die Werte von Tabelle 16 sind in Abbildung 14 als Verlaufskurve mit Standardabweichungen gezeichnet. Die beiden Kurven verlaufen praktisch gleich.

Tab. 16: Mittlere OTC-Konzentrationen im Serum ($\mu\text{g/ml}$).
i/v-Versuche Phase V

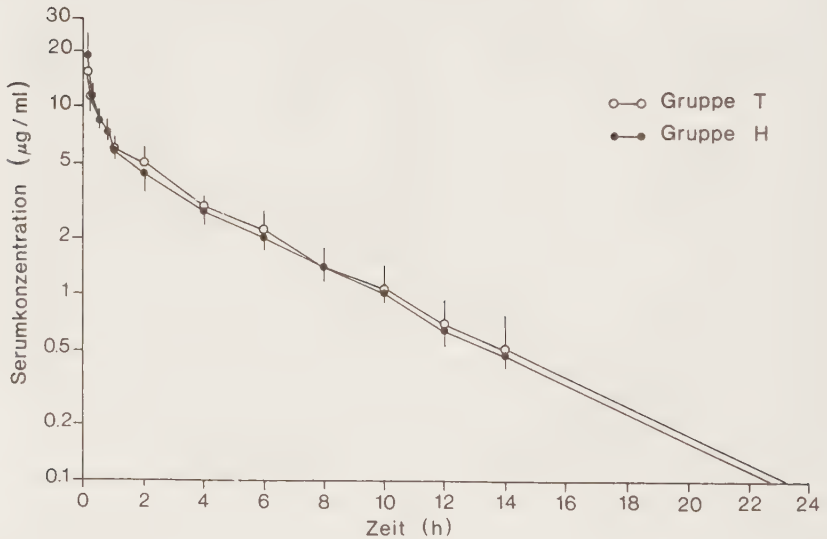
Zeit (h)	Gruppe				
	T (0.7 % Ca)			H (1.4 % Ca)	
0	0	$\pm$	0	0	$\pm$ 0
0.083	15.71	$\pm$	1.50	19.07	$\pm$ 6.63
0.25	11.30	$\pm$	1.60	11.36	$\pm$ 2.35
0.50	8.28	$\pm$	0.39	8.34	$\pm$ 1.41
0.75	7.41	$\pm$	0.53	7.48	$\pm$ 1.16
1.0	6.23	$\pm$	0.74	5.96	$\pm$ 0.66
2.0	5.21	$\pm$	1.01	4.51	$\pm$ 0.90
4.0	3.02	$\pm$	0.39	2.81	$\pm$ 0.43
6.0	2.28	$\pm$	0.56	2.02	$\pm$ 0.23
8.0	1.40	$\pm$	0.37	1.40	$\pm$ 0.20
10.0	1.07	$\pm$	0.37	1.05	$\pm$ 0.14
12.0	0.69	$\pm$	0.25	0.65	$\pm$ 0.12
14.0	0.51	$\pm$	0.27	0.48	$\pm$ 0.07
24.0	0.09	$\pm$	0.11	0.08	$\pm$ 0.09
28.0	0.04	$\pm$	0.09	0	$\pm$ 0
32.0	0	$\pm$	0	0	$\pm$ 0

Abb. 14: Verlaufskurven der OTC-Serumkonzentrationen.
Mittelwerte der i/v-Versuche von Phase V



In der semilogarithmischen Darstellungsweise (Abb. 15) ist ein Knick zu erkennen, der auf eine biexponentielle Funktion hinweist.

Abb. 15: Semilogarithmische Darstellung der Verlaufskurven von Abbildung 14



3.4.2. Pharmakokinetische Parameter von OTC bei i/v-Applikation beim Ferkel

Tabelle 17 ist eine Zusammenstellung der Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter getrennt nach Gruppe T und H. Die Werte der beiden Gruppen stimmen recht gut überein mit Ausnahme von C_0 und A_{iv} . Die Abweichungen der Mittelwerte von A_{iv} sind zu erklären mit den Einzelwerten der Tiere H5b

und H6b (Anhang Tabelle IX). Diese beiden Werte liegen mit 23.98 µg/ml bzw. 26.30 µg/ml deutlich höher als bei den anderen vier Tieren dieser Gruppe. Daraus erklärt sich die hohe Standardabweichung von 7.84 µg/ml. Da C_0 die Summe von A_{iv} und B_{iv} ist ($C_0 = A_{iv} + B_{iv}$), überträgt sich die grosse Standardabweichung von A_{iv} auch auf C_0 .

Tab. 17: Pharmakokinetische Parameter von OTC bei i/v-Injektion beim Ferkel (Phase V)

	Gruppe	
	T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)
C_0 (µg/ml)	18.57 ± 2.11	22.15 ± 8.24
A_{iv} (µg/ml)	11.37 ± 2.20	16.02 ± 7.84
α (h^{-1})	3.64 ± 0.62	3.35 ± 1.68
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.20 ± 0.03	0.26 ± 0.14
B_{iv} (µg/ml)	7.20 ± 0.57	6.13 ± 1.27
β (h^{-1})	0.19 ± 0.03	0.18 ± 0.02
$t_{1/2\beta}$ (h)	3.60 ± 0.54	3.90 ± 0.54

3.5. PO-Versuche Phase V (Futter mit CS)

3.5.1. Blutspiegel und Mittelwertskurven

In Tabelle 18 sind die gemittelten Werte der OTC-Serumkonzentrationen der p/o-Versuche von Phase V aufgeführt. Die Einzeltierdaten sind im Anhang (Tab. VI) zu finden.

Die Kontrollproben (Zeit $t = 0$) vor der Verfütterung des hochkonzentrierten Medizinalfutters waren alle negativ.

Die Mittelwerte bei Gruppe H liegen allgemein tiefer als die entsprechenden bei Gruppe T. Während der 16-Stundenwert bei Gruppe H bereits null ist, beträgt derjenige von Gruppe T noch 0.09 ± 0.11 µg/ml. Die grosse Standardabweichung erklärt

sich aus der Tatsache, dass in diesem Zeitpunkt nur noch drei der sechs Tiere messbare OTC-Serumkonzentrationen aufwiesen (Anhang Tab. VI).

Tab. 18: Mittlere OTC-Konzentrationen im Serum ($\mu\text{g/ml}$).
p/o-Versuche Phase V

Zeit (h)	Gruppe	
	T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)
0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
0.5	0.51 $\pm$ 0.20	0.43 $\pm$ 0.16
1.0	0.88 $\pm$ 0.35	0.69 $\pm$ 0.15
1.5	1.02 $\pm$ 0.31	0.93 $\pm$ 0.25
2.0	1.00 $\pm$ 0.29	0.79 $\pm$ 0.18
3.0	0.85 $\pm$ 0.16	0.77 $\pm$ 0.19
4.0	0.81 $\pm$ 0.23	0.60 $\pm$ 0.12
6.0	0.57 $\pm$ 0.05	0.47 $\pm$ 0.14
8.0	0.44 $\pm$ 0.07	0.33 $\pm$ 0.08
10.0	0.33 $\pm$ 0.06	0.26 $\pm$ 0.08
12.0	0.27 $\pm$ 0.09	0.18 $\pm$ 0.10
14.0	0.15 $\pm$ 0.12	0.08 $\pm$ 0.10
16.0	0.09 $\pm$ 0.11	0 $\pm$ 0
24.0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0

Die Verlaufskurven der Werte in Tabelle 18 sind in Abbildung 16 gezeichnet. Die Kurven verlaufen annähernd parallel, diejenige von Gruppe H auf etwas tieferem Niveau.

Semilogarithmisch dargestellt beschreiben die Punkte der Eliminationsphase annähernd eine Gerade, die nach dem 12-Stundenwert etwas stärker geneigt ist (Abb. 17).

3.5.2. Pharmakokinetische Parameter von OTC bei p/o-Applikation beim Ferkel (Phase V)

Die aus den Daten der je sechs Einzeltiere berechneten Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter sind aus der Ta-

belle 19 ersichtlich. Die Mittelwerte der beiden Gruppen stimmen relativ gut überein. Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen sind bei keinem der acht Parameter signifikant. Die grössten Standardabweichungen und auch die grössten Abweichungen zwischen den Mittelwerten findet man wiederum bei A_{po} , t_{lag} und k_{abs} bzw. $t_{1/2abs}$.

Gleich wie bei den p/o-Versuchen in Phase III (Kap. 3.3.) ist auch hier die Anzahl der Messwerte während den Absorptionsphasen zu gering. Deshalb sind die Absorptionsgeraden schlecht definiert und folglich streuen die Mittelwerte dieser drei pharmakokinetischen Parameter stark.

Tab. 19: Pharmakokinetische Parameter von OTC bei p/o-Applikation beim Ferkel (Phase V)

	Gruppe	
	T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)
A_{po} (µg/ml)	1.24 ± 0.24	1.08 ± 0.11
t_{lag} (h)	0.20 ± 0.18	0.25 ± 0.15
k_{abs} (h ⁻¹)	3.28 ± 2.64	2.66 ± 1.19
$t_{1/2abs}$ (h)	0.38 ± 0.32	0.29 ± 0.09
k_{el} (h ⁻¹)	0.13 ± 0.03	0.15 ± 0.03
$t_{1/2el}$ (h)	5.33 ± 1.02	4.72 ± 0.82
C_{max} (µg/ml)	0.93 ± 0.15	0.85 ± 0.07
t_{max} (h)	1.60 ± 0.61	1.49 ± 0.28

Abb. 16: Verlaufskurven der OTC-Serumkonzentrationen.
Mittelwerte der p/o-Versuche von Phase V

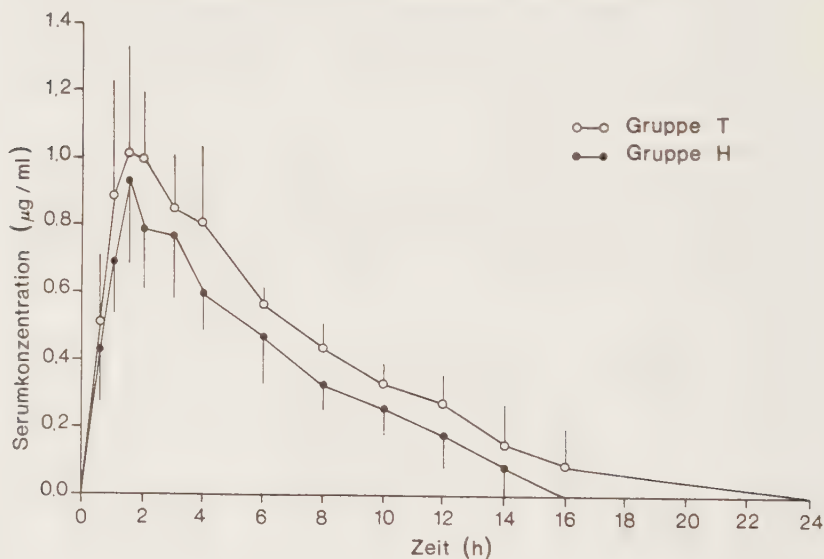
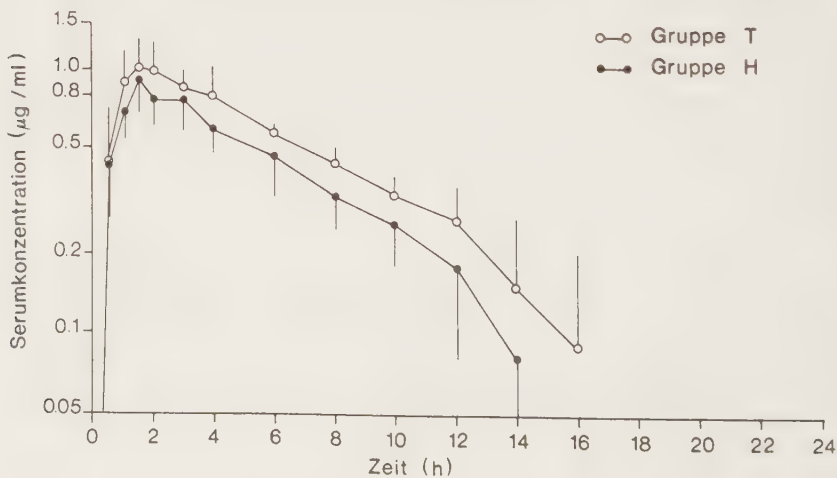


Abb. 17: Semilogarithmische Darstellung der Verlaufskurven
von Abbildung 16



3.6. Bioverfügbarkeit von Oxytetracyclin

Mit der Trapezregel (Kap. 2.10.3.) wurde die "Area Under the Curve" (AUC) für jede Kurve berechnet. Die totale Fläche unter der Kurve entspricht der Menge des Oxytetracyclins, die im Blut erscheint.

Die Bioverfügbarkeit (BV) ergibt sich aus dem Vergleich der AUC des i/v-Versuches mit derjenigen des entsprechenden p/o-Versuches (Kap. 2.10.3.).

In Tabelle 20 sind die Mittelwerte der AUC und die berechneten, mittleren Bioverfügbarkeiten der Phasen III (ohne CS) und V (mit CS) zusammen mit den Ergebnissen der Varianzanalyse dargestellt.

Die Bioverfügbarkeit bei intravenöser Injektion beträgt definitionsgemäss 100 % (Kap. 2.10.3.). Die für die perorale Verabreichung von OTC berechneten Werte der Bioverfügbarkeit liegen im Bereich von 3.55 % bis 5.32 % (Tab. 20). Dies bedeutet, dass bei peroraler Applikation von OTC höchstens 5.32 % der verabreichten Dosis ins Blut gelangt sind.

Auffällig ist, dass Gruppe H allgemein die kleineren AUC aufweist als Gruppe T. Die Varianzanalyse ergab jedoch für den Vergleich der Bioverfügbarkeiten zwischen den beiden Tiergruppen bzw. den beiden Calciumlevel keinen signifikanten Unterschied.

Ein signifikanter Unterschied besteht indessen zwischen den mittleren Bioverfügbarkeiten der Phasen III (ohne CS) und V (mit CS).

3.7. Gehalte der Nullproben an Ca, P und Mg

Tabellen 21 und 22 zeigen die mittleren Ca-, P- und Mg-Gehalte, die in den Nullproben (Kap. 2.9.) ermittelt wurden. Sowohl die Werte für Ca als auch diejenigen für Mg sind in-

nerhalb der Gruppen und auch zwischen ihnen praktisch identisch und weisen nur kleine Standardabweichungen auf. Die Gehalte an P sind bei Gruppe T deutlich höher als bei Gruppe H. Ausserdem schwanken die P-Werte allgemein stärker als diejenigen von Ca und Mg und weisen folglich grössere Standardabweichungen auf. Mit Ausnahme des mittleren P-Gehaltes in der Gruppe T (4.14 ± 0.33) liegen jedoch alle Mittelwerte im Normalbereich.

Die Einzeltierdaten sind im Anhang (Anhang Tab. XIII und XIV) aufgelistet.

Tab. 20: Mittelwerte von AUC und Bioverfügbarkeit von OTC der Phasen III und V. Signifikanzen aus der Varianzanalyse

	Gruppe		
	T (0.7 % Ca)	H (1.4 % Ca)	ø BV
<u>Phase III</u> (0 % CS)			
AUC _{iv} (h· µg/ml)	54.46	45.84	
rel	100.0	84.2	
AUC _{po} (h· µg/ml)	7.61	6.57	
rel	100.0	86.3	
BV (%)	3.55	3.70	3.62
rel	100.0	104.2	
<u>Phase V</u> (1.5 % CS)			
AUC _{iv} (h· µg/ml)	40.90	39.07	
rel	100.0	95.5	s. ¹⁾
AUC _{po} (h· µg/ml)	8.68	6.95	
rel	100.0	80.1	
BV (%)	5.32	4.50	4.91
rel	100.0	84.6	
ø BV	4.43	n.s.	4.10

¹⁾ signifikant

Tab. 21: Mittlere Ca-, P- und Mg-Gehalte der Nullproben bei Tiergruppe T in mmol/l

	Tiergruppe T (0.7 % Ca)		
	Ca	P	Mg
<u>Phase III</u>			
Nullprobe i/v	2.58 ± 0.13	3.78 ± 0.62	0.98 ± 0.13
Nullprobe p/o	2.56 ± 0.11	4.29 ± 0.86	0.93 ± 0.11
<u>Phase V</u>			
Nullprobe i/v	2.62 ± 0.08	3.97 ± 0.74	0.95 ± 0.09
Nullprobe p/o	2.62 ± 0.18	4.53 ± 0.82	0.99 ± 0.09
$\bar{x} \pm s$	2.60 ± 0.03	4.14 ± 0.33	0.96 ± 0.03

Tab. 22: Mittlere Ca-, P- und Mg-Gehalte der Nullproben bei Tiergruppe H in mmol/l

	Tiergruppe H (1.4 % Ca)		
	Ca	P	Mg
<u>Phase III</u>			
Nullprobe i/v	2.56 ± 0.12	3.10 ± 0.44	0.99 ± 0.08
Nullprobe p/o	2.63 ± 0.21	3.72 ± 0.55	0.98 ± 0.08
<u>Phase V</u>			
Nullprobe i/v	2.58 ± 0.17	3.37 ± 0.36	0.99 ± 0.10
Nullprobe p/o	2.65 ± 0.12	3.67 ± 0.63	0.98 ± 0.04
$\bar{x} \pm s$	2.61 ± 0.04	3.47 ± 0.29	0.99 ± 0.01

3.8. Citronensäureprofile

Sämtliche Seren der p/o-Versuche wurden auf ihren Citronensäuregehalt hin untersucht (Kap. 2.9.). Die detaillierten Resultate sind im Anhang zu finden (Anhang Tab. XV und XVI).

Eine Zusammenstellung der Mittelwerte zeigen die Tabellen 23 und 24. Vergleicht man in beiden Tabellen die Werte der Phase III (0 % CS) mit denjenigen von Phase V (1.5 % CS), so liegen letztere allgemein höher. Dies wird auch deutlich sichtbar in den Abbildungen 18 und 19, in denen die Werte der Tabellen 23 und 24 gezeichnet sind. Bei Gruppe T (0.7 % Ca) ist die Differenz zwischen den beiden Versuchsphasen jedoch kleiner ausgefallen als bei Gruppe H (1.5 % Ca). Die Standardabweichungen sind insbesondere bei Gruppe T in Phase V (Tab. 23) recht gross.

In den Citronensäureprofilen (Abb. 18 und 19) sind auf der x-Achse mit Pfeilen die Fütterungszeiten markiert. Es fällt auf, dass jede der vier Kurven zwei Maxima aufweist, die jeweils nach dem Füttern erreicht werden.

Ein Vergleich der beiden Abbildungen zeigt ausserdem, dass die Kurven der Abbildung 19 auf einem tieferen Niveau verlaufen als die entsprechenden in Abbildung 18.

Tab. 23: Mittlere Citronensäuregehalte im Serum bei den p/o-Versuchen der Tiergruppe T in mg/l

Zeit (h)	Tiergruppe T (0.7 % Ca)		
	0 % CS im Futter Phase III	1.5 % CS im Futter Phase V	t-Test
0	22.3 ± 8.2	39.2 ± 24.8	
0.5	30.2 ± 5.2	57.2 ± 31.9	
1.0	29.7 ± 7.9	63.2 ± 28.7	s. ¹⁾
1.5	31.8 ± 6.7	63.3 ± 30.7	s.
2.0	31.7 ± 9.1	61.7 ± 28.3	s.
3.0	29.8 ± 12.2	58.7 ± 30.0	
4.0	25.0 ± 11.7	58.3 ± 27.8	s.
6.0	26.3 ± 11.0	55.5 ± 27.9	s.
8.0	28.8 ± 12.3	63.5 ± 27.3	s.
10.0	34.8 ± 11.8	69.7 ± 31.6	s.
12.0	38.2 ± 14.7	74.2 ± 30.8	s.
14.0	40.0 ± 19.2	71.3 ± 35.6	
16.0	38.7 ± 18.3	61.3 ± 32.2	
24.0	24.5 ± 9.0	45.0 ± 38.5	

¹⁾ signifikant

Tab. 24: Mittlere Citronensäuregehalte im Serum bei den
p/o-Versuchen der Tiergruppe H in mg/l

Zeit (h)	Tiergruppe H (1.4 % Ca)		
	0 % CS im Futter Phase III	1.5 % CS im Futter Phase V	t-Test
0	19.8 ± 7.4	24.5 ± 6.1	
0.5	25.8 ± 8.5	38.8 ± 6.2	s. ¹⁾
1.0	25.5 ± 9.3	43.0 ± 8.3	s.
1.5	25.3 ± 10.7	43.2 ± 12.5	s.
2.0	27.3 ± 9.9	42.3 ± 8.5	s.
3.0	26.5 ± 11.9	43.0 ± 8.5	s.
4.0	26.0 ± 10.8	35.5 ± 5.1	
6.0	25.7 ± 9.2	33.2 ± 6.1	
8.0	28.0 ± 8.3	36.0 ± 8.7	
10.0	31.0 ± 9.5	41.2 ± 9.8	
12.0	32.3 ± 7.6	47.0 ± 12.7	s.
14.0	33.8 ± 15.1	45.8 ± 13.4	
16.0	34.0 ± 13.3	42.3 ± 13.8	
24.0	19.3 ± 6.1	20.5 ± 3.3	

¹⁾ signifikant

Abb. 18: Citronensäureprofile der Gruppe T.

0 % bzw. 1,5 % CS im Futter

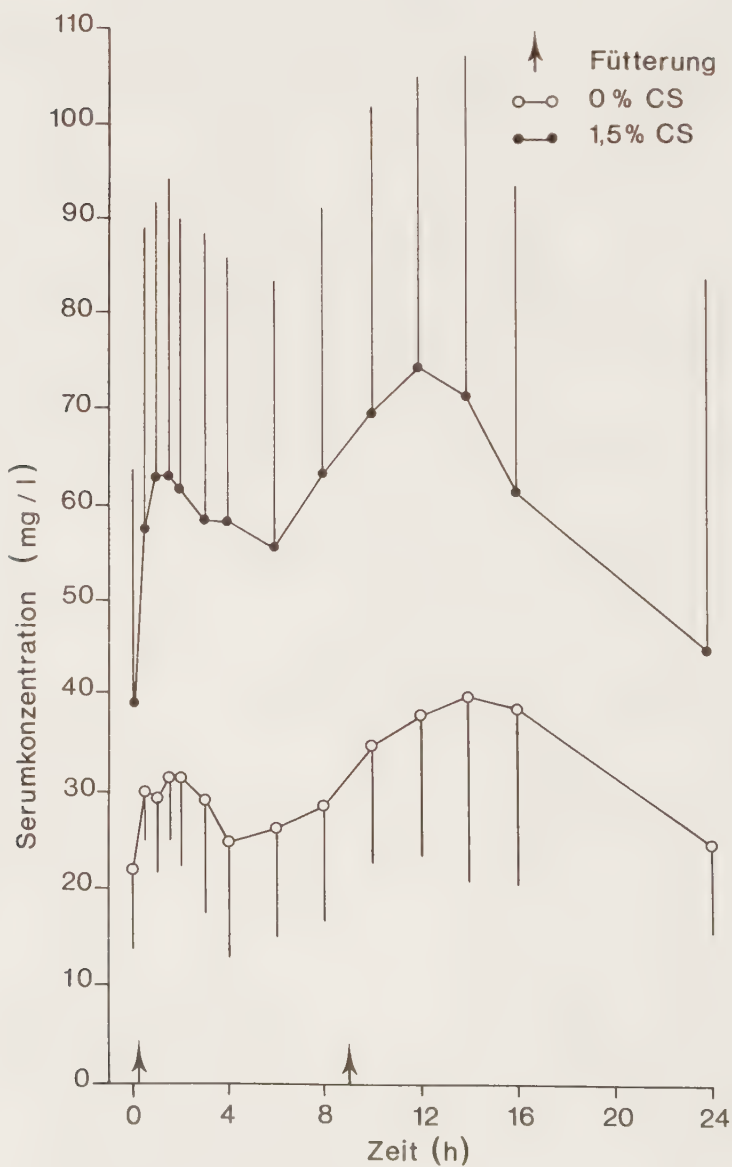
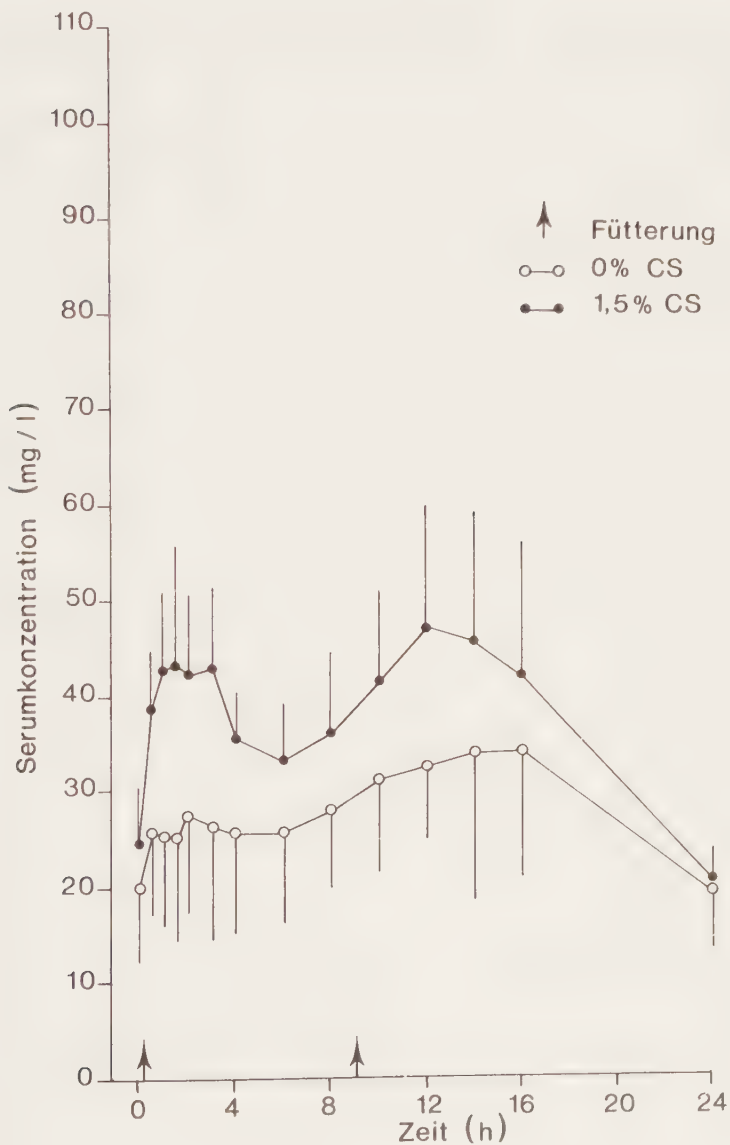


Abb. 19: Citronensäureprofile der Gruppe H.

0 % bzw. 1.5 % CS im Futter



4. DISKUSSION

4.1. Lebendgewicht, Futterverzehr und Futterverwertung

Die mittleren Lebendgewichte der beiden Gruppen waren weder am Tag 1 noch an den Tagen 16 und 24 signifikant verschieden (Tab. 10 und 11). Die zwei Ca-Stufen im Futter hatten also keine Auswirkungen auf die Gewichtsentwicklung der Ferkel. Sowohl 0.7 % als auch 1.4 % Ca im Futter liegen durchaus im Normalbereich bzw. sind an der unteren respektive an der oberen Grenze dessen, was in der Schweiz im Ferkelfutter üblich ist. Pfirter et al. (1979) haben diesbezüglich Untersuchungen durchgeführt und Werte von 0.7 % bis 1.3 % Ca und 0.5 % bis 0.9 % P mit Ca/P-Verhältnissen von 1.3 bis 2 in schweizerischen Schweinefuttern festgestellt. Der Hauptgrund für die eher hohen Ca-Gehalte der Futter gegenüber den tatsächlich empfohlenen Mengen ist im weitverbreiteten Gebrauch von relativ billigen Komponenten wie Fisch-, Fleisch- und Knochenmehl zu suchen.

Dieselben Autoren folgerten aus eigenen Versuchen, in denen einem Basisfutter Ca bis zu einem Gehalt von 2 % bei einem Ca-P-Verhältnis von 2 zu 1 zugemischt wurde, dass der Ca- und der P-Gehalt im Schweinefutter innerhalb weiter Grenzen variieren können, ohne dass das Wachstum unvorteilhaft beeinflusst wird. Diese Aussage steht in Übereinstimmung mit den Resultaten der vorliegenden Arbeit.

Der durchschnittliche Tageszuwachs in den Phasen IV und V lag deutlich höher als derjenige der Phasen I, II und III. Gleichzeitig stieg in der zweiten Versuchshälfte (Phasen IV und V) auch der Tagesverzehr an. Ein Vergleich der Werte für die durchschnittliche Futterverwertung (Tab. 10 und 11) zeigt, dass diese während des ganzen Versuches praktisch gleich blieb. Die Ferkel wiesen also im zweiten Versuchsabschnitt insgesamt keine bessere Mastleistung auf, sondern

setzten den altersbedingten Mehrverzehr an Futter in entsprechend höhere tägliche Gewichtszunahmen um.

Aufgrund der vorliegenden Daten darf gefolgert werden, dass weder die zwei gewählten Calciumstufen (0.7 % und 1.4 %) noch der Citronensäurezusatz im Futter (1.5 %) die Mastleistung während den Versuchsperioden signifikant zu beeinflussen vermochten (Tab. 10 und 11).

Inbezug auf den Citronensäurezusatz stimmen diese Resultate mit denjenigen von Kirchgessner und Roth-Maier (1975) überein. Diese Autoren erhielten bei 1.5 % Citronensäure im Futter frühabgesetzter Ferkel ebenfalls keine Verbesserung von Tageszuwachs, Futterverzehr und Futterverwertung.

Es wurde schon darauf hingewiesen, dass die Resultate der Arbeiten über Citronensäure etwas widersprüchlich sind (Kap. 1.4.2.). So wiesen beispielsweise in einer Arbeit von Falkowsky und Aherne (1984) Absetzferkel mit 1 % bzw. 2 % Citronensäure im Futter gegenüber der Kontrollgruppe eine verbesserte Futterverwertung bei tendenziell kleinerem Verzehr auf.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde nicht beabsichtigt, die Resultate der einen oder der andern Arbeit zu widerlegen oder zu bestätigen. Der Versuch wäre dafür schon wegen der geringen Anzahl Ferkel ungeeignet.

Ausserdem wurden die Tiere zu Beginn der Adaptation (Phase I) sowie vor den beiden p/o-Versuchen jeweils sehr restriktiv gefüttert bzw. gefastet. Die Resultate der Mastleistung sind deshalb eher als Nebenergebnis anzusehen, dem nicht allzuviel Gewicht beizumessen ist.

4.2. Pharmakokinetische Parameter von OTC bei i/v-Applikation beim Ferkel

Die pharmakokinetischen Parameter der i/v-Versuche der Phasen III und V sind sehr ähnlich (Tab. 13 und 17 bzw. Anhang Tab. VII und IX). Dies bestätigt auch die Varianzanalyse,

die mit Ausnahme von B_{iv} bei keinem der sieben Parameter einen signifikanten Unterschied ergab. Die Tabelle der Varianzanalyse von B_{iv} ist im Anhang (Tab. XVII) zu finden. Daraus ist ersichtlich, dass sowohl zwischen den je 12 Tieren der beiden Ca-Stufen als auch zwischen den je 12 Tieren ohne bzw. mit Citronensäurezusatz signifikante Unterschiede bestehen. Aufgrund der Einzelwerte (Anhang Tab. VII und IX) zeigt sich jedoch, dass Tiergruppe T ohne Citronensäure drei Werte über 10.0 µg/ml für B_{iv} aufweist (Tiere T1a, T5a und T6a), während bei allen anderen Tieren keine Werte über 10.0 µg/ml vorkommen. Folglich dürfte der Mittelwert von B_{iv} in dieser Gruppe mit 9.22 ± 1.68 µg/ml zu hoch liegen. Dieser hohe Mittelwert allein verursacht die signifikanten Unterschiede.

Diese Tatsache zusammen mit der Feststellung, dass die Varianzanalyse sonst bei keinem der sechs anderen Parameter signifikante Unterschiede aufdeckte, lässt es sinnvoll erscheinen, die pharmakokinetischen Parameter sämtlicher i/v-Versuche zusammenzufassen.

Abbildung 20 zeigt den Verlauf der Serumkonzentration, wie sie im Idealfall nach intravenöser Verabreichung von OTC (10 mg/kg Körpergewicht) beim Ferkel aussieht. Die abgebildete Kurve wurde berechnet, indem die pharmakokinetischen Parameter von Tabelle 25 (Mittelwerte aus allen i/v-Versuchen) in die Gleichung

$$C_t = A_{iv} \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B_{iv} \cdot e^{-\beta \cdot t}$$

eingesetzt wurden (Kap. 2.10.1.).

Mehrere Autoren haben das pharmakokinetische Verhalten von OTC bei verschiedenen Tierarten untersucht. So beschrieben Ziv und Sulmann (1974) die Kinetik von OTC bei der Kuh und beim Schaf. Sie benutzten dafür ein 2-Kompartiment-Modell. Mercer et al. (1978) fanden, dass dasselbe Modell auch beim Schwein die Kinetik von OTC am besten beschreibt. Dies stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein.

Abb. 20: Idealkurve des Verlaufs der Serumkonzentration nach intravenöser Verabreichung von 10 mg/kg OTC beim Ferkel

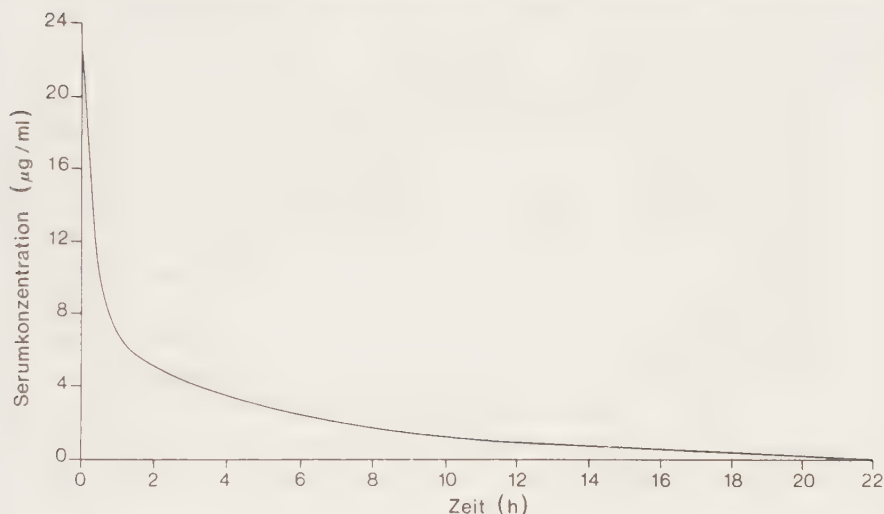


Tabelle 25 zeigt eine Zusammenstellung der pharmakokinetischen Parameter eines von Mercer et al. (1978) als repräsentativ bezeichneten Ferkels. Zum Vergleich sind in der gleichen Tabelle auch die in dieser Arbeit gefundenen pharmakokinetischen Parameter (Mittelwerte) aufgeführt.

Zwischen den zwei Arbeiten bestehen grössere Abweichungen bei den Parametern C_0 , A_{1v} , und α bzw. $t_{1/2\alpha}$, also für die schnelle Eliminationsphase. Diese Phase ist jedoch relativ schwierig zu bestimmen, denn je nachdem, wie stark man in der semilogarithmischen Darstellung einzelne, von einer Geraden abweichende Messwerte gewichtet, können die Neigung der Eliminationsgeraden und damit auch die erwähnten Parameter sehr stark variieren. Es gibt deshalb auch einzelne Autoren, die zur Beschreibung der Pharmakokinetik bei intrave-

nöser Applikation von OTC ein 3-Kompartiment-Modell benutzt haben (Xia et al., 1983; Mevius et al., 1986), um den Uebergang von der schnellen in die langsame Eliminationsphase besser beschreiben zu können.

In der vorliegenden Arbeit wird dieser Uebergang mit einem 2-Kompartiment-Modell jedoch ausreichend genau nachvollzogen. Die grossen Abweichungen zwischen den Parametern C_o , $A_{i\ v}$ und α bzw. $t_{1/2\alpha}$ (Tab. 25) wirken sich nicht so stark auf die $AUC_{i\ v}$ aus. Wird nämlich die $AUC_{i\ v}$ aus der Arbeit von Mercer et al. (1978) 100 % gesetzt, so beträgt die $AUC_{i\ v}$ der vorliegenden Arbeit 88 %.

Dies bestätigt, dass für die $AUC_{i\ v}$ vor allem die Lage der Eliminationsgeraden der langsamen β -Phase, die durch $B_{i\ v}$ und β bzw. $t_{1/2\beta}$ definiert wird, ausschlaggebend ist. Die Uebereinstimmung dieser Parameter zwischen Mercer et al. (1978) und dieser Arbeit ist recht gut.

Tab. 25: Pharmakokinetische Parameter von OTC beim Ferkel nach intravenöser Verabreichung. 2-Kompartiment-Modell. Vergleich der Werte von Mercer et al. (1978) mit denjenigen der vorliegenden Arbeit

	Mercer et al.	Nietlispach
C_o (µg/ml)	97.48	22.40
$A_{i\ v}$ (µg/ml)	91.25	14.91
α (h^{-1})	6.22	3.46
$t_{1/2\alpha}$ (h)	0.11	0.23
$B_{i\ v}$ (µg/ml)	6.23	7.49
β (h^{-1})	0.19	0.19
$t_{1/2\beta}$ (h)	3.71	3.78
$AUC_{i\ v}$ (h·µg/ml)	49.32	43.25

4.3. Pharmakokinetische Parameter von OTC bei p/o-Applikation beim Ferkel

Aus den Ergebnissen der Tabellen 15 und 19 ist ersichtlich, dass zwischen den beiden Tiergruppen (0.7 % und 1.4 % Ca im Futter) bezüglich der pharmakokinetischen Parameter weder in Phase III (0 % CS) noch in Phase V (1.5 % CS) deutliche Unterschiede bestehen. Dies wird auch durch die Varianzanalyse bestätigt. Der unterschiedliche Ca-Gehalt der beiden Futter hatte in diesem Versuch also keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von peroral verabreichtem Oxytetracyclin, worauf später (Kap. 4.4.) noch eingegangen wird.

Folglich darf man die Werte der Tiere von Phase III (0 % Citronensäure) zusammenfassen und gesamthaft mit den ebenfalls zusammengefassten Werte der Versuchsphase V (1.5 % Citronensäure) vergleichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 26 zusammen mit den Resultaten der Varianzanalyse (V.-Anal.) zu finden.

Tab. 26: Pharmakokinetische Parameter von OTC bei peroraler Applikation beim Ferkel.
Vergleich zwischen Phase III und Phase V

	Versuchsphase		V.-Anal.
	III (0 % CS)	V (1.5 % CS)	
A_{po} (µg/ml)	1.00 ± 0.28	1.16 ± 0.19	n.s.
t_{lag} (h)	0.25 ± 0.18	0.22 ± 0.16	n.s.
k_{abs} (h ⁻¹)	3.87 ± 3.90	2.97 ± 1.98	n.s.
$t_{1/2abs}$ (h)	0.36 ± 0.26	0.34 ± 0.23	n.s.
k_{el} (h ⁻¹)	0.13 ± 0.04	0.14 ± 0.03	n.s.
$t_{1/2el}$ (h)	5.65 ± 1.83	5.03 ± 0.94	n.s.
C_{max} (µg/ml)	0.75 ± 0.16	0.89 ± 0.12	s. ¹⁾
t_{max} (h)	1.63 ± 0.54	1.54 ± 0.46	n.s.

¹⁾ signifikant ($P \leq 0.05$)

Der Vergleich zeigt, dass Citronensäure die Pharmakokinetik von peroral verabreichtem Oxytetracyclin nur wenig beeinflusst. Der deutlichste Unterschied besteht bei der maximalen Konzentration (C_{max}). Sie ist mit Citronensäure um 19 % höher und wird im Gegensatz zu Phase III ($t_{max} = 1.63 \text{ h}$) bereits 1.54 Stunden nach Verabreichung des Medizinalfutters erreicht.

Die Absorptionskonstante k_{abs} ist in Phase III etwas grösser als in Phase V. Vergleicht man jedoch die daraus berechneten $t_{1/2abs}$, so ist ersichtlich, dass dieser Unterschied unbedeutend ist.

Die Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2e}$ ist in Phase III länger. Dies bedeutet, dass die Eliminationsgerade etwas weniger stark geneigt ist als diejenige von Phase V. Als Folge davon fällt A_{p0} von Phase III mit 1.00 $\mu\text{g/ml}$ gegenüber 1.16 $\mu\text{g/ml}$ kleiner aus.

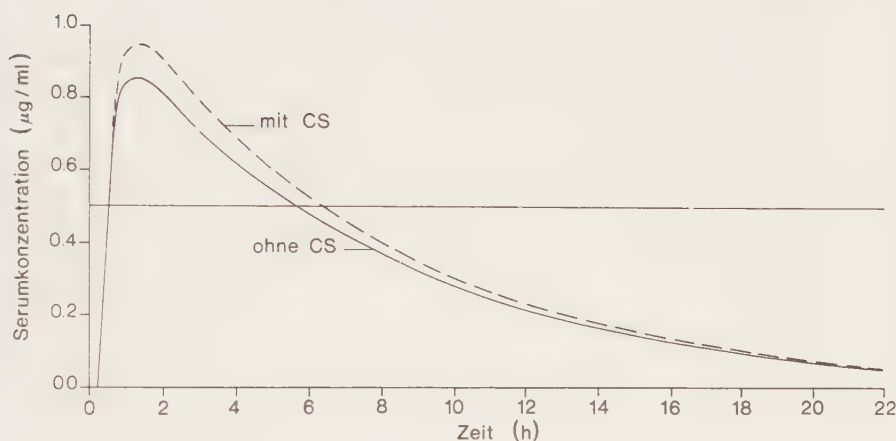
Aus der Varianzanalyse geht hervor, dass zwischen den Versuchsphasen III und V nur in bezug auf C_{max} ein signifikanter Unterschied besteht (Anhang Tab. XVII).

Die in Abbildung 21 dargestellten Kurven zeigen den Verlauf der Serumkonzentration von OTC nach peroraler Applikation eines hochkonzentrierten Medizinalfutters einmal mit und einmal ohne Citronensäurezusatz. Es sind Idealkurven, die durch Einsetzen der Werte von Tabelle 26 in die Gleichung

$$C_t = A_{p0} \cdot (e^{-k_{el} \cdot dt} - e^{-k_{abs} \cdot dt})$$

berechnet wurden (Kap. 2.10.2.). Wie aus den Werten von Tabelle 26 zu erwarten war, verlaufen die beiden Kurven sehr ähnlich. Der auffälligste Unterschied besteht darin, dass die Kurve mit CS mit 0.950 $\mu\text{g/ml}$ gegenüber 0.859 $\mu\text{g/ml}$ eine höhere C_{max} aufweist.

Abb. 21: Idealkurve des Verlaufs der Serumkonzentration nach peroraler Verabreichung von 40 mg/kg OTC beim Ferkel



Dies entspricht sinngemäss den Ergebnissen von Tabelle 26, jedoch stimmen die Werte für C_{max} numerisch nicht exakt überein. Auch keine Übereinstimmung besteht zwischen den tabellierten t_{max} (Tab. 26) und denjenigen der Idealkurven. So beträgt die t_{max} der Idealkurve ohne CS 1.16 h, diejenige der Kurve mit CS 1.30 h.

Diese Abweichungen sind leicht verständlich, denn beim Mittelwert von k_{abs} (Tab. 26), der zur Berechnung der Idealkurve in die obengenannte Gleichung eingesetzt wurde, bestehen recht grosse Standardabweichungen. Deshalb ist die Übereinstimmung von C_{max} und t_{max} zwischen Tabelle 26 und den Idealwerten nicht einwandfrei.

Zusammenfassend darf gesagt werden, dass die Verlaufskurve mit CS gegenüber derjenigen ohne CS eine höhere C_{max} erreicht und danach etwas rascher gegen Null abfällt. Die beiden t_{max} sind praktisch identisch.

Ein Vergleich dieser Daten mit Werten aus der Literatur ist schwierig, da vergleichbare Arbeiten beim Ferkel kaum zu finden sind. Die beste Annäherung bringt die Arbeit von Mevius et al. (1986). Darin wurde zehn Wochen alten, über Nacht gefasteten Ferkeln (14.5 - 17.3 kg Lebendmasse) eine einmalige Dosis von 20 mg/kg OTC-HCl (aufgelöst in 20 ml Aqua bidest.) mit einer Spritze peroral eingegeben. Anschliessend erhielten die Ferkel das normale Morgenfutter. Mit den gemessenen OTC-Plasmakonzentrationen wurden Konzentrations-Zeit-Kurven gezeichnet und C_{max} , t_{max} und die AUC_{po} bestimmt. Die Ergebnisse von Mevius et al. (1986) sind zusammen mit den entsprechenden Ergebnissen der vorliegenden Arbeit in Tabelle 27 dargestellt.

Tab. 27: C_{max} , t_{max} , AUC_{po} und Bioverfügbarkeit bei peroraler Applikation von OTC beim Ferkel.
Vergleich der Daten von Mevius et al. (1986) mit denjenigen der vorliegenden Arbeit

	Mevius et al. Dos. 20 mg/kg	Nietlispach Dos. 40 mg/kg	
		0 % CS	1.5 % CS
C_{max} (µg/ml)	1.27 ± 0.13	0.75 ± 0.16	0.89 ± 0.12
t_{max} (h)	3.00 ± 2.00	1.63 ± 0.54	1.54 ± 0.46
AUC_{po} (h·µg/ml)	7.33 ± 1.31	7.10 ± 1.70	7.82 ± 1.92

Die Werte für C_{max} und t_{max} liegen in der Arbeit von Mevius et al. (1986) etwas höher, obwohl die Dosierung mit 20 mg/kg gegenüber 40 mg/kg in der vorliegenden Arbeit nur die Hälfte betrug. Die Unterschiede für C_{max} sind teilweise erklärbar durch den unterschiedlichen Verabreichungsmodus des OTC. In der vorliegenden Arbeit war das OTC im pelletierten Medizinalfutter enthalten. Das Auflösen dieser Pellets im Magen-

Darm-Trakt braucht Zeit, so dass die Absorption verzögert wird.

Limpoka (1979) vermutet aufgrund der schnellen aber stark limitierten Resorption von OTC aus dem Gastrointestinaltrakt, dass eventuell nur ein kurzer Abschnitt des Dünndarms zur OTC-Resorption befähigt ist. Ausserdem haben Mevius et al. (1986) in ihrer Arbeit während des gesamten p/o-Versuches von drei Tieren nur je fünf Blutproben entnommen. Ein Anpassen einer Kurve (Fitting) an fünf Messpunkte ist jedoch mit einer grossen Unsicherheit behaftet. Deshalb muss die C_{max} aus der Arbeit von Mevius et al. (1986) sehr vorsichtig interpretiert werden.

Beim Mittelwert für t_{max} aus der erwähnten Arbeit besteht mit 3.0 ± 2.0 h eine grosse Standardabweichung, da auch diese Grösse aufgrund von nur fünf Blutproben pro Tier bestimmt wurde. Die Mittelwerte für t_{max} der vorliegenden Arbeit liegen innerhalb der einfachen Standardabweichung des Wertes von Mevius et al. (1986).

Obwohl auch der Mittelwert für AUC_{p_o} (7.33 ± 1.31 h·µg/ml) von nur drei Tieren stammt, ist er am ehesten vergleichbar mit den Werten der vorliegenden Arbeit, da die AUC-Berechnung relativ unempfindlich ist auf das Kurven-Fitting. Die numerische Uebereinstimmung dieser Werte ist recht gut.

Nimmt man den Wert von Mevius et al. (1986) mit 100 % als Referenzwert, so beträgt die AUC_{p_o} ohne Citronensäure 96.9 % und die AUC_{p_o} mit Citronensäure 106.7 %.

Bei diesem Vergleich kommt gleichzeitig zum Ausdruck, dass die AUC_{p_o} ohne Citronensäure deutlich kleiner ist als die AUC_{p_o} mit Citronensäure. Der Unterschied beträgt ca. 10 %. Dies ist ein Hinweis dafür, dass Citronensäure die Bioverfügbarkeit von Oxytetracyklin bei peroraler Applikation beim Ferkel verbessert, worauf im Kapitel 4.4. noch eingegangen wird.

4.3.1. Konzentrationsverlauf von Oxytetracyclin im Serum verglichen mit den MHK

In Abb. 21 ist zusätzlich zu den Kurven eine Gerade auf dem Niveau von 0.5 µg/ml eingezeichnet. Sie soll die untere Grenze der therapeutisch wirksamen Serumkonzentration andeuten (Kap. 1.3.2.). Diese Konzentration ist die von Nicolet (1985) für verschiedene Bakterienspezies angegebene MHK (Tab. 1). Die MHK ist zwar nur eine durch in vitro Versuche ermittelte Grösse, die die Verhältnisse im lebenden Organismus nur mangelhaft widerspiegelt. Gemäss Walter und Heilmeyer (1969) können jedoch Serumkonzentrationen von 0.5 bis 1.5 µg OTC/ml Serum als therapeutisch wirksam angesehen werden. Demzufolge stellt 0.5 µg/ml eine sinnvolle Grenze dar, auf deren Niveau die beiden Kurven (Abb. 21) verglichen werden können.

Dass beim OTC die Serumkonzentration stellvertretend für die meisten Gewebe gemessen werden darf, geht aus der Arbeit von Mercer et al. (1978) hervor. Darin stellen die Autoren eine positive Korrelation zwischen den Plasmakonzentrationen und den Gewebekonzentrationen in Leber, Muskulatur, Lunge und Niere fest.

Aufgrund der Abb. 21 ist ersichtlich, dass bei Applikation ohne Citronensäure der Serumspegel während knapp fünf Stunden über 0.5 µg/ml liegt, während diese Grenze bei Applikation mit Citronensäure ca. sechs Stunden lang überschritten wird. Dies bedeutet, dass unter den in diesen Versuchen gewählten Voraussetzungen der therapeutische Blutspiegel bei einem Futter mit Citronensäurezusatz länger anhält und folglich das Behandlungsintervall grösser gewählt werden kann.

4.4. Bioverfügbarkeit

Verschieden Autoren berichten übereinstimmend, dass bei peroraler Verabreichung von OTC beim Schwein die Bioverfügbarkeit klein ist. So errechnete Limpoka (1971) eine p/o-Bioverfügbarkeit für OTC von 8.8 %. Das gleiche Ergebnis erhielt auch Bevill (1979). Von 9 % oraler Bioverfügbarkeit sprechen Mevius et al. (1986) in ihrer Arbeit.

Diese drei Resultate liegen alle deutlich unter 10 % und stehen in krassem Gegensatz zu den 60 %, die Forth, Henschler und Rummel (1987) für die enterale Resorption von OTC beim Menschen angeben.

Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Werte sind in Tabelle 20 dargestellt. Sie liegen zwischen 3.6 % und 5.3 %, also deutlich unter der 10 %-Marke.

Interessant inbezug auf die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist jedoch, dass Ca in den gewählten zwei Stufen von 0.7 % und 1.4 % die Bioverfügbarkeit nicht beeinflusst hat. Dies steht im Widerspruch zu Angaben in der Literatur. So berichten Wahlstrom et al. (1980), dass bei tiefem Ca-Gehalt (0.3 %) im Futter von Schweinen die Absorption von Chlortetrazyklin deutlich besser ist verglichen mit anderen Futtern mit 0.7 % oder 1.1 % Ca.

Zu ähnlichen Resultaten kamen auch Harms et al. (1964) in Untersuchungen mit Hühnern. Bei 0.4 % Ca im Futter waren die Oxytetrazyklinserumkonzentrationen signifikant höher als wenn das Futter 1 % Ca enthielt.

Der Einfluss von 1.5 % Citronensäure im Futter auf die Bioverfügbarkeit oral verabreichten Oxytetrazyklins beim Ferkel hingegen ist eindeutig. Der Citronensäurezusatz ergab eine signifikante Erhöhung der Bioverfügbarkeit um 36 % von 3.62 % auf 4.91 % (Tab. 20). Da vergleichbare Untersuchungen beim Ferkel fehlen, können diese Ergebnisse nur mit Versuchen bei

anderen Tierarten verglichen werden.

Luthman und Jacobsson (1985) arbeiteten mit Kälbern und stellten fest, dass bei einer Zulage von Citronensäure zur Milch bzw. zum Milchersatzpulver die Serumspiegel von Oxytetracyclin erhöht wurden. Diese Erhöhungen waren infolge der relativ stark streuenden Resultate nicht signifikant. Die Bioverfügbarkeit wurde in diesen Untersuchungen nicht bestimmt. Aufgrund der erhöhten Serumkonzentrationen darf jedoch angenommen werden, dass auch beim Kalb die Bioverfügbarkeit von Oxytetracyclin durch eine Zulage von Citronensäure verbessert wird.

Beim Geflügel wurden auch verschiedene Versuche mit Citronensäure im Futter gemacht (Pollet et al., 1983; Pollet et al., 1984; Wyatt und Miller, 1985). Darin wurden ebenfalls höhere Konzentrationen von Oxytetracyclin im Serum gemessen, wenn Citronensäure zugesetzt wurde.

4.5. Gehalte der Nullproben an Ca, P und Mg

Die Resultate bezüglich der Ca- und Mg-Gehalte (Tab. 21 und 22) entsprechen den Normalwerten. Die P-Werte liegen an der oberen Grenze des Normalbereiches. Es fällt auf, dass bei Tiergruppe T (0.7 % Ca) im Gegensatz zu Gruppe H (1.4 % Ca) sämtliche Mittelwerte des P-Gehaltes höher sind, obwohl das Futter mit 0.7 % Ca infolge des konstanten Ca-P-Verhältnisses (1.5 zu 1) weniger P enthielt. Eine mögliche Erklärung dafür liefert das 1,25-Dihydroxycholecalciferol, abgekürzt $1,25-(OH)_2-D_3$. Bei kleinem Ca-Angebot in der Nahrung wird die Synthese von $1,25-(OH)_2-D_3$ stimuliert. Dies ist die biologisch aktivste Form des Vitamin D und wirkt auf den Mineralstoffhaushalt der Knochen, der Nieren und des Darmes (Engstrom und Littledike, 1986). Im Darm fördert $1,25-(OH)_2-D_3$ die Resorption von Ca und P.

Bei 0.7 % Ca im Futter und zusammen mit der restriktiven Fütterung war die Ca-Versorgung der Ferkel eher knapp. Dadurch wurde die 1,25-(OH)₂-D₃-Synthese stärker stimuliert als bei den anderen Ferkeln mit 1.4 % Ca im Futter. Als Folge davon wurde im Darm mehr P resorbiert, was zu den höheren P-Werten bei Tiergruppe T (Tab. 21 und 22) geführt hat.

4.6. Citronensäureprofile

Die Citronensäurekonzentrationen im Serum (Tab. 23 und 24) sind bei beiden Tiergruppen in der Versuchsphase V (1.5 % CS im Futter) höher als in Phase III (0 % CS im Futter). Aus den Ergebnissen des t-Tests ist ersichtlich, dass die Unterschiede teilweise signifikant sind. Es scheint, dass die Citronensäurekonzentration im Serum vom Ca- und Citronensäuregehalt des Futters sowie von den Fütterungszeiten abhängig ist. Dies kommt in den Abbildungen 18 und 19, in denen die Werte der Tabellen 23 bzw. 24 als Kurven gezeichnet sind, relativ gut zum Ausdruck. Die Abhängigkeit vom Citronensäuregehalt im Futter zeigt sich darin, dass die Kurven der Tiere mit 1.5 % Citronensäure auf einem höheren Niveau verlaufen als diejenigen der Tiere ohne Citronensäure im Futter.

Der Zusammenhang mit den Fütterungszeiten ist dadurch ersichtlich, dass die Citronensäurekonzentration im Serum jeweils nach den Mahlzeiten (Pfeile) ansteigen und später wieder abfallen.

Der Einfluss des Ca-Gehaltes im Futter wird dadurch deutlich, dass sowohl die Kurve der Tiere ohne Citronensäure als auch die Kurve der Tiere mit Citronensäure in Abbildung 19 (1.4 % Ca) verglichen mit den entsprechenden Kurven der Abbildung 18 (0.7 % Ca) auf einem tieferen Niveau verlaufen. Dies würde die Theorie unterstützen, wonach der Wirkmechanismus der Citronensäure als Verbesserer der enteralen Resorption von Tetrazyklinen darin besteht, dass sie zweiwertige Ka-

tionen (Ca^{2+} , Mg^{2+}) bindet und diese folglich keine Komplexe mit den Tetrazyklinen eingehen können (Pollet et al., 1983).

Mit diesen drei Feststellungen ist jedoch noch nicht erklärt, warum die Kurven der Tiere mit 0 % Citronensäure im Futter ebenfalls eine Abhängigkeit von der Fütterungszeit erkennen lassen. Die Analysen zeigten ja, dass die Citronensäuregehalte der Futter AO und BO nahezu null betrugen (Tab. 6). Demzufolge dürften die Kurven der Tiere, die mit AO und BO gefüttert wurden, keine fütterungsabhängigen Peaks aufweisen. Ebenfalls nicht erklärt ist, warum der zweite Anstieg der Citronensäurekonzentration im Serum länger anhält als der erste.

4.7. Schlussfolgerungen

Die Bioverfügbarkeit von OTC bei peroraler Applikation beim Ferkel liegt deutlich unter 10 %. Sie wird durch die in schweizerischen Schweinefuttern üblichen, z.T. relativ hohen Ca-Gehalte kaum negativ beeinflusst. Eine Verbesserung der Bioverfügbarkeit bei peroraler Applikation kann durch den Zusatz von 1.5 % Citronensäure im Futter erzielt werden. Die Verbesserung gegenüber dem citronensäurefreien Futter liegt bei 36 %. Die Bioverfügbarkeit bleibt jedoch trotz Citronensäurezusatz mit 4.5 % bis 5.3 % sehr tief.

Es bleibt die Frage, ob ein Einsatz von Citronensäure im Medizinalfutter von Ferkeln lohnend ist. Betrachtet man allein die in dieser Arbeit untersuchte Wirkung der Citronensäure auf die Resorption oral verabreichten Oxytetracyklins beim Ferkel, so ist es zumindest zweifelhaft, ob der kostenmässige Mehraufwand für die Citronensäure sich auch wirklich auszahlt. Wenn man jedoch in die Ueberlegungen miteinbezieht, dass Citronensäure sich positiv auf das Durchfallgeschehen bei Ferkeln auswirken kann (Thomlinson und Lawrence, 1981)

und zusätzlich mit einem Citronensäurezusatz im Futter verbesserte Mastleistungen resultieren können (Falkowsky und Aherne, 1984; Giesting und Easter, 1985), so scheinen die Mehrkosten für die Citronensäure eher gerechtfertigt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei Ferkeln wurde die Bioverfügbarkeit oral verabreichten Oxytetracyklins (Terramycin®) in Abhängigkeit des Ca- und Citronensäuregehaltes des Futters untersucht. Je sechs Tiere erhielten ein Futter mit 0.7 % und 1.4 % Ca. Diese Futter enthielten im ersten Versuchsabschnitt keine Citronensäure, während im zweiten Teil des Versuches 1.5 % Citronensäure zugemischt waren.

In beiden Versuchsabschnitten wurde Oxytetracyclin je einmal intravenös und einmal peroral verabreicht und anschliessend in regelmässigen Zeitabständen Blut zur mikrobiologischen Bestimmung des Wirkstoffspiegels entnommen. Die so bestimmten Konzentrations-Zeit-Kurven bildeten die Grundlagen zur Berechnung der pharmakokinetischen Konstanten.

Die Parameter aller i/v-Versuche waren identisch. Die Ideal-kurve bei i/v-Applikation von OTC wird durch die Gleichung $C_t = 14.91 \cdot e^{-3.46 \cdot t} + 7.49 \cdot e^{-0.19 \cdot t}$ beschrieben.

Bei den p/o-Versuchen hatten die Tiere mit Citronensäure im Futter eine signifikant höhere maximale Serumkonzentration von Oxytetracyclin als die Ferkel ohne diesen Futterzusatz ($0.89 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ bzw. $0.75 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$).

Die Bioverfügbarkeit peroral verabreichten Oxytetracyklins wurde durch den Citronensäurezusatz im Futter ebenfalls signifikant gesteigert. Sie war jedoch mit 4.9 % trotzdem sehr gering.

Keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Parameter hatten die beiden unterschiedlichen Ca-Level der Futter.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- Baggot J.D., 1977, "Principles of drug disposition in domestic animals", W.B. Saunders Company, Philadelphia
- Barber M., 1964, "The Tetracyclines", in: Schnitzer R.J., Hawkins F. (eds), "Experimental Chemotherapy", 3, 71-101, Academic Press, N.Y.
- Becker M., Beglinger R., 1979, "Beitrag zur Versuchsanordnung für die Untersuchung von Narkosemitteln beim Göttinger Miniaturschwein", *Anaesthesist*, 28, 334-338
- Beville R., 1979, "The kinetic behavior of sulfonamides and tetracyclines in swine", präsentiert an IVMA Convention
- Broz J., 1986, "Evaluation of citric acid as a feed additive in growing-finishing pigs", Roche Research Report No. B-107'663
- Broz J., Schulze J., 1986, "Efficacy of citric acid as a feed additive in early weaned piglets", Roche Research Report No. B-107'661
- Clary B.D., Terry R.J., Creger C.R., 1981, "The potentiation effect of citric acid on Aureomycin in turkeys", *Poultry Sci.*, 60, 1209-1212
- De Vuyst A., Moreels A., Arnould R., Ska Ph., 1973, "La valeur de l'acide citrique dans l'alimentation des porcs à l'engrais", 1. Teil, *Rev. Agr.*, 6, 1371-1378
- De Vuyst A., Moreels A., Arnould R., Romedenne J.J., 1974, "La valeur de l'acide citrique dans l'alimentation des porcs à l'engrais", 2. Teil, *Rev. Agr.*, 3, 599-606

- Dost F.H., 1968, "Grundlagen der Pharmakokinetik", Verlag Georg Thieme, Stuttgart
- Duggar B.M., 1948, "Aureomycin: A product of the continuing search for new antibiotics", Ann. N.Y. Acad. Sci., 51, 171-181
- Eisner H.J., Stirn F.E., Dornbush A.C., Oleson J.J., 1953, "The enhancement of serum levels of Aureomycin in experimental animals", J. Pharmacol. Exp. Ther., 108, 442-449
- Engstrom G.W., Littledike E.T., 1986, "Vitamin D metabolism in the pig", 1091-1112 in: Swine in biomedical research, Vol 2, edited by M.E. Tumbleson, Plenum Press N.Y. and London, ISBN 0-306-42415-0
- Falkowsky J.F., Aherne F.X., 1984, "Fumaric and citric acid as feed additives in starter pig nutrition", J. Anim. Sci., 58/4, 935-938
- Feldman D.S., Gagnon Jr. and J., Hofmann R., Simpson J., 1986, "StatView 512+ -Computerprogramm", Documentation Copyright by BrainPower, Inc., Calabasas
- Finlay A.C., Hobby G.L., P'an S.Y., Regna P.P., Routien J.B., Seeley D.B., Schull G.M., Sobin B.A., Solomons I.A., Vinson J.W., Kane J.H., 1950, "Terramycin, a new antibiotic", Science, 111, 85
- Forth W., Henschler D., Rummel W., 1987, "Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie", 5. Aufl., Bibliograph. Inst. und F.A. Brockhaus AG, Mannheim/Wien/Zürich, ISBN 3-411-03150-6
- Giesting D.W., Easter R.A., 1985, "Response of starter pigs to supplementation of corn-soybean meal diets with organic acids", J. Anim. Sci., 60/5, 1288-1294

- Gibaldi M., Perrier D., 1975, "Pharmacokinetics", Marcel Dekker Inc., N.Y., ISBN 0-8247-6264-9
- Griot Ch., 1986, "Blutplasmakonzentration, Kinetik und metabolische Effekte von 1,25-Dihydroxyvitamin D beim wachsenden Schwein", Vet. Med. Dissertation Universität Bern
- Gray W.D., Hill R.T., Winne R., Cunningham R.W., 1954, "The enhancement of chlortetracycline absorption by citric acid", J. Pharmacol. Exp. Ther., 110, 327-333
- Gutzwiller A., 1986, "Venenkatheterisierung beim Schwein", Untersuchungsbericht der Eidg. Forschungsanstalt für viehwirtschaftliche Produktion, Grangeneuve-Posieux
- Halter H.M., 1984, "Der Einfluss verschieden hoher Energie- und Proteinzufuhr auf den Energie- und Stoffumsatz bei Ferkeln", Dissertation ETH Zürich, Nr. 7669
- Harms R.H., Wilson H.R., Waldroup P.W., 1964, "The effects of certain estrogenic hormones, terephthalic acid and calcium level upon oxytetracycline utilization", Poultry Sci., 43, 970-973
- Henry R.W., Pickard D.W., Hughes P.E., 1985, "Citric acid and fumaric acid as food additives for early-weaned piglets", Anim. Prod., 40, 505-509
- Hlavka J.J., Boothe J.H., 1985, "The Tetracyclines", Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo, ISBN 3-540-15259-8
- Huber W.G., 1971, "The impact of antibiotic drugs and their residues", Adv. vet. Sci., 15, 101-132
- Kavanagh F. (ed.), 1963 und 1972, "Analytical Microbiology", Academic Press, N.Y.

- Kirchgessner M., 1987, "Tierernährung", 7. Aufl., DLG-Verlag, Frankfurt (Main), ISBN 3-7690-0447-7,
- Kirchgessner M., Roth-Maier D.A., 1975, "Zum Einsatz von Zitronensäure in der Ferkelaufzucht", Züchtungskunde, 47, 329-335
- Kornegay E.T., Haye S.N., Blaha J.D., 1976, "Comparison of one, two and three pigs per cage and dietary citric acid for seven day old weaned pigs", J. Anim. Sci., 43, 254-255, Abstr.
- Kunin C.M., Finland M., 1961, "Clinical pharmacology of the tetracycline antibiotics", Clin. Pharmacol. Ther., 2, 51-69
- Limpoka M., 1979, "Disposition of oxytetracycline in cattle, sheep and swine", Thesis University of Jllinois at Urbana-Champaign
- Luthman J., Jacobsson S.-O., 1985, "The effect of citric acid on the availability of tetracyclines in calves", Nord. Vet.-Med., 37, 22-26
- Mercer H.D., Teske R.H., Long P.E., Showalter D.H., 1978, "Drug residues in food animals II. Plasma and tissue kinetics of oxytetracycline in young cross-bred swine", J. vet. Pharmacol. Ther., 1, 119-128
- Mevius D.J., Vellenga L., Breukink H.J., Nouws J.F.M., Vree T.B., Driessens F., 1986, "Pharmacokinetics and renal clearance of oxytetracycline in piglets following intravenous and oral administration", Vet. Q., 8/4, 274-284
- Mitscher L.A., 1978, "The chemistry of the tetracycline antibiotics", Marcel Dekker, N.Y.

- Nicolet J., "Kompendium der veterinärmedizinischen Bakteriologie", Verlag Paul Parey, Berlin/Hamburg, ISBN 3-489-69416-3

- Patsch R., 1975, "Antibiotika-Ratgeber", 3. Aufl., VEB Gustav Fischer Verlag, Jena

- Pfirter H.P., Halter H.M., Stoll P., Schürch A., 1979, "Experimental verification of the swiss Ca- and P-standards for growing pigs", 30th Annual Meeting of the European Association for Anim. Produc., Harrogate, England, 23.-26. Juli

- Pollet R.A., Glatz C.E., Dyer D.C., 1984, "Oral absorption of chlortetracycline in turkeys: Influence of citric acid and Pasteurella multocida infection", Poultry Sci., 63, 1110-1114

- Pollet R.A., Glatz C.E., Dyer D.C., Barnes H.J., 1983, "Pharmacokinetics of chlortetracycline potentiation with citric acid in the chicken", Am. J. Vet. Res., 44/9, 1718-1721

- Ritschel W.A., 1984, "Graphic approach to clinical pharmacokinetics", 2nd Ed., J.R. Prous Publishers, Barcelona

- Schifferli D., 1979, "Concentrations sériques et tissulaires après application d'agents chimiothérapeutiques chez le veau et le chien", Vet. Med. Dissertation Universität Bern

- Scipioni R., Zaghini G., Biavati B., 1979, "Research on the use of acidified diets in the early weaning of piglets", Suinicoltura, 20/5, 73-84

- Suppiger F., 1983, "Gesetzliche Regelung und Kontrolle des Medizinalfuttereinsatzes", Schweiz. Arch. Tierheilk., 125, 261-265
- Thomlinson J.R., Lawrence T.L.J., 1981, "Dietary manipulation of gastric pH in the prophylaxis of enteric disease in weaned pigs: some field observations", Vet. Rec., 109, 120-122
- Trolldenier H., 1977, "Antibiotika in der Veterinärmedizin", VEB Gustav Fischer Verlag, Jena
- Wahlstrom R.C., Balios J., Libal G., 1980, "Dietary calcium's effect on chlortetracycline absorption in growing swine examined", Feedstuffs, 52/10, 32-33
- Walter A.M., Heilmeyer L., 1969, "Antibiotika-Fibel", 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Wanner M., 1986, "Antibiotika als Leistungsförderer im Futter unserer Nutztiere", Swiss Vet, 6, 6-12
- Wyatt R.D., Miller B.L., 1985, "Effect of mixed organic acid administration on blood levels of chlortetracycline in broiler chicks", Poultry Sci., 64, 59-64
- Xia W., Gyrd-Hansen N., Nielsen P., 1983, "Comparison of pharmacokinetic parameters for two oxytetracycline preparations in pigs", J. vet. Pharmacol. Ther., 6, 113-120
- Ziv G., Sulmann F.G., 1974, "Analysis of pharmacokinetic properties of nine tetracycline analogues in dairy cows and ewes", Am. J. vet. Res., 35/9, 1197-1201

7. VERDANKUNGEN

HERZLICHEN DANK

allen, die mir in irgend einer Form bei der Fertigstellung dieser Arbeit geholfen haben, insbesondere:

Herrn Prof. Dr. M. Wanner für das Ueberlassen des Themas sowie für seine Unterstützung beim Durchführen der Arbeit.

Herrn PD Dr. F. R. Althaus für die Uebernahme des Korreferats.

Herrn Dr. J. Broz und der Firma Hoffmann-La Roche für die Durchführung der Citronensäureanalysen im Futter sowie für die finanzielle Unterstützung.

Herrn V. Hemmerling für die Erlaubnis, den VAX-Computer der Firma SANDOZ benutzen zu dürfen.

Herrn Dr. R. Laplanche für die geduldige Einführung und die wertvollen Ratschläge bei der Erarbeitung des pharmakokinetischen Modells.

Herrn PD Dr. E. Eggenberger für die Hilfe bei statistischen Problemen.

Frau B. Schneider für die Durchführung der Laboranalysen.

Frau S. Pletscher für das Zeichnen der Abbildungen.



8. ANHANG

In den Tabellen I bis XVII sind die Resultate der einzelnen Tiere aufgeführt. Die Bezeichnung der Tiere erfolgt gemäss den folgenden Beispielen:

Tier T1a = Erstes Tier der Gruppe T mit 0.7 % Ca im Futter. Das "a" kennzeichnet den ersten Versuchsabschnitt, in dem das Futter keine Citronensäure enthielt.

Tier T1b = Erstes Tier der Gruppe T mit 0.7 % Ca im Futter. Das "b" kennzeichnet den zweiten Versuchsabschnitt, in dem das Futter 1.5 % Citronensäure enthielt.

Tier H1a = Erstes Tier der Gruppe H mit 1.4 % Ca im Futter. Das "a" kennzeichnet den ersten Versuchsabschnitt, in dem das Futter keine Citronensäure enthielt.

Tier H1b = Erstes Tier der Gruppe H mit 1.4 % Ca im Futter. Das "b" kennzeichnet den zweiten Versuchsabschnitt, in dem das Futter 1.5 % Citronensäure enthielt.

ANHANG: Tabelle I

Lebendgewicht, Futterverzehr und Futterverwertung während
dem 1. Versuchsabschnitt
(Dauer 15 Tage, 0 % Citronensäure im Futter)

Tiergruppe T (0.7 % Ca)							
Tier	LG Tag 1 Kg	LG Tag 16 Kg	Zuwachs total Kg	ø Tages- zuwachs g	Verzehr total Kg	ø Tages- verzehr g	Futterver- wertung
T1a	8.72	13.41	4.69	313	7.149	477	1.52
T2a	10.12	14.91	4.79	319	7.075	472	1.48
T3a	10.74	15.11	4.37	291	7.110	474	1.63
T4a	11.02	13.06	2.04	136	4.806	320	2.36
T5a	8.88	13.14	4.26	284	7.998	533	1.88
T6a	10.83	13.87	3.04	203	6.606	440	2.17
$\bar{x}$	10.05	13.92	3.87	258	6.791	453	1.84
s	1.02	0.90	1.09	73	1.072	72	0.36
rel	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tiergruppe H (1.4 % Ca)							
Tier	LG Tag 1 Kg	LG Tag 16 Kg	Zuwachs total Kg	ø Tages- zuwachs g	Verzehr total Kg	ø Tages- verzehr g	Futterver- wertung
H1a	8.30	12.41	4.11	274	6.143	410	1.49
H2a	10.40	14.82	4.42	295	7.226	482	1.63
H3a	9.80	14.32	4.52	301	7.441	496	1.65
H4a	10.36	11.84	1.48	99	4.286	286	2.90
H5a	9.54	13.15	3.61	241	6.274	418	1.74
H6a	9.80	12.67	2.87	191	6.801	453	2.37
$\bar{x}$	9.70	13.20	3.50	234	6.362	424	1.97
s	0.77	1.15	1.16	77	1.137	76	0.55
rel	96.5	94.8	90.4	90.7	93.7	93.6	107.1

ANHANG: Tabelle II

Lebendgewicht, Futterverzehr und Futterverwertung während
dem 2. Versuchsabschnitt

(Dauer 8 Tage, 1.5 % Citronensäure im Futter)

Tiergruppe T (0.7 % Ca)							
Tier	LG Tag 16 Kg	LG Tag 24 Kg	Zuwachs total Kg	ø Tages- zuwachs g	Verzehr total Kg	ø Tages- verzehr g	Futterver- wertung
T1b	13.41	16.77	3.36	420	6.481	810	1.93
T2b	14.91	18.06	3.15	394	6.326	791	2.01
T3b	15.11	19.62	4.51	564	7.299	912	1.62
T4b	13.06	15.59	2.53	316	4.617	577	1.82
T5b	13.14	16.44	3.30	413	6.185	773	1.87
T6b	13.87	17.72	3.85	481	6.757	845	1.76
$\bar{x}$	13.92	17.37	3.45	431	6.278	785	1.84
s	0.90	1.42	0.67	84	0.904	113	0.14
rel	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tiergruppe H (1.4 % Ca)							
Tier	LG Tag 16 Kg	LG Tag 24 Kg	Zuwachs total Kg	ø Tages- zuwachs g	Verzehr total Kg	ø Tages- verzehr g	Futterver- wertung
H1b	12.41	15.22	2.81	351	5.669	709	2.02
H2b	14.82	18.18	3.36	420	5.832	729	1.74
H3b	14.32	18.32	4.00	500	6.662	833	1.67
H4b	11.84	13.56	1.72	215	4.284	536	2.49
H5b	13.15	16.95	3.80	475	6.709	839	1.77
H6b	12.67	15.93	3.26	408	6.160	770	1.89
$\bar{x}$	13.20	16.36	3.16	395	5.886	736	1.93
s	1.15	1.83	0.82	103	0.891	111	0.30
rel	94.8	94.2	91.6	91.6	93.8	93.8	104.9

ANHANG: Tabelle III

Individuelle Blutspiegel beim i/v-Versuch Phase III ($\mu\text{g/ml}$)

Tiergruppe T (0.7 % Ca; 0 % CS)								
Zeit (h)	T1a	T2a	T3a	T4a	T5a	T6a	$\bar{x}$	s
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.083	18.49	20.79	18.30	24.00	22.60	29.69	22.31	4.25
0.25	13.82	12.53	14.36	17.39	15.80	22.49	16.07	3.57
0.50	11.95	11.04	9.52	14.47	11.60	14.83	12.24	2.05
0.75	10.33	9.24	8.85	11.50	9.80	12.91	10.44	1.52
1.0	8.93	8.57	6.95	8.14	8.70	9.78	8.51	0.94
2.0	6.12	5.16	6.46	7.26	6.84	8.51	6.73	1.13
4.0	4.57	4.01	2.98	4.09	3.50	4.49	3.94	0.61
6.0	1.91	2.41	2.34	3.64	3.50	3.70	2.92	0.78
8.0	1.80	1.87	1.63	2.30	1.63	2.44	1.95	0.35
10.0	0.95	1.13	1.55	1.83	1.30	1.70	1.41	0.34
12.0	0.65	0.83	0.79	1.15	0.71	0.92	0.84	0.18
14.0	0.49	0.53	0.62	0.82	0.50	0.70	0.61	0.13
24.0	0.11	0.19	0.16	0.29	0	0.20	0.16	0.10
28.0	0	0	0	0.23	0	0	0.04	0.09
32.0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tiergruppe H (1.4 % Ca; 0 % CS)								
Zeit (h)	H1a	H2a	H3a	H4a	H5a	H6a	$\bar{x}$	s
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.083	28.61	11.04	9.99	18.21	20.05	25.84	18.96	7.56
0.25	18.49	8.57	8.85	12.04	11.03	14.83	12.30	3.80
0.50	12.66	6.65	6.16	10.73	9.79	9.78	9.30	2.48
0.75	10.33	5.86	5.45	8.73	8.69	8.51	7.93	1.88
1.0	7.29	5.16	4.28	7.26	7.17	7.41	6.43	1.35
2.0	5.77	4.78	3.36	5.77	5.39	5.61	5.11	0.93
4.0	3.73	2.88	2.07	4.58	4.24	3.22	3.45	0.92
6.0	2.56	2.13	1.63	3.03	2.96	2.80	2.52	0.54
8.0	1.80	1.45	1.28	2.30	2.33	1.61	1.80	0.44
10.0	1.56	1.05	0.89	1.24	1.45	1.22	1.24	0.25
12.0	1.01	0.60	0.62	1.08	1.28	0.80	0.90	0.27
14.0	0.46	0.47	0.46	0.58	0.63	0.53	0.52	0.07
24.0	0.18	0	0	0.41	0.27	0.17	0.17	0.16
28.0	0	0	0	0	0	0	0	0
32.0	0	0	0	0	0	0	0	0

ANHANG: Tabelle IV

Individuelle Blutspiegel beim p/o-Versuch Phase III (µg/ml)

Tiergruppe T (0.7 % Ca; 0 % CS)								
Zeit (h)	T1a	T2a	T3a	T4a	T5a	T6a	$\bar{x}$	s
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.31	0.34	0.38	0.37	0.49	0.26	0.36	0.08
1.0	0.40	0.41	0.93	0.76	1.01	0.80	0.72	0.26
1.5	0.56	0.81	0.79	0.92	0.80	0.61	0.75	0.14
2.0	0.52	0.60	1.28	0.92	0.71	0.66	0.78	0.28
3.0	0.71	0.77	0.70	0.82	0.63	0.61	0.71	0.08
4.0	0.53	0.63	0.85	0.73	0.56	0.46	0.63	0.14
6.0	0.40	0.60	0.48	0.58	0.39	0.42	0.48	0.09
8.0	0.36	0.38	0.52	0.52	0.31	0.30	0.40	0.10
10.0	0.24	0.34	0.34	0.38	0.24	0.23	0.30	0.07
12.0	0.18	0.25	0.30	0.37	0.19	0.17	0.24	0.08
14.0	0.11	0.22	0.16	0.29	0	0.11	0.15	0.10
16.0	0	0	0.14	0.26	0	0	0.07	0.11
24.0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tiergruppe H (1.4 % Ca; 0 % CS)								
Zeit (h)	H1a	H2a	H3a	H4a	H5a	H6a	$\bar{x}$	s
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.20	0.25	0.55	0.54	0.56	0.23	0.39	0.18
1.0	0.46	0.60	0.79	0.58	0.63	0.46	0.59	0.12
1.5	0.46	0.68	0.79	0.86	0.94	0.46	0.70	0.20
2.0	0.39	0.88	1.00	0.73	0.74	0.53	0.71	0.22
3.0	0.42	0.77	0.62	0.62	0.67	0.40	0.58	0.15
4.0	0.36	0.73	0.62	0.55	0.63	0.38	0.55	0.15
6.0	0.34	0.43	0.38	0.46	0.56	0.30	0.41	0.09
8.0	0.34	0.38	0.30	0.37	0.39	0.26	0.34	0.05
10.0	0.27	0.23	0.14	0.33	0.36	0.17	0.25	0.09
12.0	0.20	0.22	0	0.23	0.19	0.11	0.16	0.09
14.0	0.16	0.14	0	0.18	0	0	0.08	0.09
16.0	0	0	0	0	0	0	0	0
24.0	0	0	0	0	0	0	0	0

ANHANG: Tabelle V

Individuelle Blutspiegel beim i/v-Versuch Phase V ($\mu\text{g/ml}$)

Tiergruppe T (0.7 % Ca; 1.5 % CS)								
Zeit (h)	T1b	T2b	T3b	T4b	T5b	T6b	$\bar{x}$	s
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.083	14.44	16.14	14.36	14.47	17.79	17.04	15.71	1.50
0.25	10.60	12.53	10.74	12.33	8.69	12.91	11.30	1.60
0.50	7.95	8.57	8.23	8.73	7.71	8.51	8.28	0.39
0.75	7.95	7.18	6.95	8.14	6.84	7.41	7.41	0.53
1.0	6.27	6.65	5.72	6.93	5.01	6.81	6.23	0.74
2.0	5.18	4.01	5.45	6.78	4.24	5.61	5.21	1.01
4.0	2.85	3.11	2.64	3.64	2.63	3.22	3.02	0.39
6.0	1.90	1.65	2.34	3.25	2.07	2.44	2.28	0.56
8.0	1.05	1.13	1.28	2.05	1.28	1.61	1.40	0.37
10.0	0.93	0.68	1.13	1.75	0.86	1.06	1.07	0.37
12.0	0.65	0.47	0.70	1.15	0.49	0.70	0.69	0.25
14.0	0.46	0.25	0.48	1.03	0.39	0.46	0.51	0.27
24.0	0.14	0	0	0.26	0	0.15	0.09	0.11
28.0	0	0	0	0.23	0	0	0.04	0.09
32.0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tiergruppe H (1.4 % Ca; 1.5 % CS)								
Zeit (h)	H1b	H2b	H3b	H4b	H5b	H6b	$\bar{x}$	s
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.083	13.77	14.22	13.69	18.21	28.70	25.84	19.07	6.63
0.25	11.93	13.18	8.85	9.57	9.79	14.83	11.36	2.35
0.50	10.09	8.57	6.16	7.26	8.69	9.25	8.34	1.41
0.75	8.96	7.94	6.95	6.47	6.07	8.51	7.48	1.16
1.0	6.27	6.65	4.83	5.77	5.79	6.45	5.96	0.66
2.0	5.56	4.01	4.28	4.28	3.34	5.61	4.51	0.90
4.0	2.72	2.41	2.64	3.64	2.82	2.65	2.81	0.43
6.0	2.42	1.87	2.07	1.83	1.84	2.12	2.02	0.23
8.0	1.33	1.13	1.28	1.63	1.63	1.40	1.40	0.20
10.0	1.18	0.88	1.08	0.96	0.96	1.22	1.05	0.14
12.0	0.51	0.53	0.65	0.78	0.80	0.61	0.65	0.12
14.0	0.42	0.38	0.55	0.52	0.49	0.53	0.48	0.07
24.0	0.18	0	0	0.18	0.15	0	0.08	0.09
28.0	0	0	0	0	0	0	0	0
32.0	0	0	0	0	0	0	0	0

ANHANG: Tabelle VI

Individuelle Blutspiegel beim p/o-Versuch Phase V ($\mu\text{g/ml}$)

<u>Tiergruppe T (0.7 % Ca; 1.5 % CS)</u>								
Zeit (h)	T1b	T2b	T3b	T4b	T5b	T6b	$\bar{x}$	s
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.51	0.47	0.79	0.65	0.39	0.23	0.51	0.20
1.0	0.58	0.63	1.28	1.36	0.63	0.80	0.88	0.35
1.5	0.87	0.88	0.89	1.08	1.63	0.80	1.02	0.31
2.0	0.73	0.77	1.37	1.10	1.28	0.76	1.00	0.29
3.0	0.73	0.73	0.89	0.88	1.14	0.74	0.85	0.16
4.0	0.65	0.53	1.13	0.86	1.01	0.70	0.81	0.23
6.0	0.58	0.47	0.62	0.58	0.58	0.61	0.57	0.05
8.0	0.42	0.32	0.48	0.52	0.41	0.46	0.44	0.07
10.0	0.38	0.25	0.34	0.41	0.31	0.30	0.33	0.06
12.0	0.23	0.15	0.30	0.41	0.24	0.26	0.27	0.09
14.0	0.21	0	0.23	0.29	0	0.15	0.15	0.12
16.0	0	0	0.18	0.26	0	0.11	0.09	0.11
24.0	0	0	0	0	0	0	0	0

<u>Tiergruppe H (1.4 % Ca; 1.5 % CS)</u>								
Zeit (h)	H1b	H2b	H3b	H4b	H5b	H6b	$\bar{x}$	s
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0.40	0.25	0.48	0.65	0.56	0.26	0.43	0.16
1.0	0.54	0.68	0.89	0.73	0.49	0.80	0.69	0.15
1.5	0.83	0.68	0.79	0.82	1.38	1.06	0.93	0.25
2.0	0.73	0.73	1.13	0.73	0.83	0.61	0.79	0.18
3.0	1.10	0.68	0.79	0.70	0.80	0.53	0.77	0.19
4.0	0.65	0.60	0.79	0.48	0.63	0.46	0.60	0.12
6.0	0.65	0.38	0.55	0.37	0.56	0.30	0.47	0.14
8.0	0.40	0.32	0.43	0.23	0.35	0.26	0.33	0.08
10.0	0.36	0.25	0.30	0.18	0.33	0.15	0.26	0.08
12.0	0.23	0.19	0.28	0	0.24	0.11	0.18	0.10
14.0	0.20	0.12	0	0	0.19	0	0.08	0.10
16.0	0	0	0	0	0	0	0	0
24.0	0	0	0	0	0	0	0	0

ANHANG: Tabelle VII

Individuelle pharmakokinetische Parameter von OTC beim i/v-Versuch in Phase III

<u>Tiergruppe T</u> (0.7 % Ca; 0 % CS)							
Tier	C ₀ µg/ml	A _{i,v} µg/ml	a h ⁻¹	t _{1/2α} h	B _{i,v} µg/ml	β h ⁻¹	t _{1/2β} h
T1a	20.12	10.00	2.60	0.27	10.12	0.23	3.03
T2a	21.27	14.27	2.13	0.33	7.01	0.17	4.13
T3a	21.59	13.64	3.07	0.23	7.95	0.19	3.74
T4a	26.68	18.23	2.24	0.31	8.44	0.15	4.51
T5a	27.60	17.20	4.11	0.17	10.40	0.22	3.19
T6a	35.59	24.18	3.12	0.22	11.41	0.20	3.54
$\bar{x}$	25.48	16.25	2.88	0.26	9.22	0.19	3.69
s	5.83	4.85	0.73	0.06	1.68	0.03	0.56
rel	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
<u>Tiergruppe H</u> (1.4 % Ca; 0 % CS)							
Tier	C ₀ µg/ml	A _{i,v} µg/ml	a h ⁻¹	t _{1/2α} h	B _{i,v} µg/ml	β h ⁻¹	t _{1/2β} h
H1a	33.94	26.06	3.11	0.22	7.88	0.18	3.91
H2a	13.27	6.79	4.38	0.16	6.48	0.19	3.67
H3a	11.52	7.25	2.15	0.32	4.27	0.16	4.37
H4a	21.32	12.61	3.81	0.18	8.71	0.18	3.96
H5a	25.20	16.87	5.10	0.14	8.33	0.16	4.21
H6a	35.25	26.45	5.37	0.13	8.80	0.21	3.36
$\bar{x}$	23.42	16.01	3.99	0.19	7.41	0.18	3.91
s	10.03	8.76	1.22	0.07	1.76	0.02	0.36
rel	91.9	98.5	138.5	73.1	80.4	94.7	106.0

ANHANG: Tabelle VIII

Individuelle pharmakokinetische Parameter von OTC beim p/o-Versuch in Phase III

<u>Tiergruppe T (0.7 % Ca; 0 % CS)</u>								
Tier	A_{po} µg/ml	t_{lag} h	k_{abs} h ⁻¹	t_{2abs} h	k_{el} h ⁻¹	t_{2el} h	C_{max} µg/ml	t_{max} h
T1a	1.31	0	0.70	0.99	0.17	4.04	0.63	2.66
T2a	0.94	0.16	1.46	0.48	0.11	6.54	0.71	2.10
T3a	1.38	0.31	1.82	0.38	0.15	4.75	1.02	1.82
T4a	1.06	0.31	2.41	0.29	0.09	7.36	0.89	1.71
T5a	0.85	0.50	10.76	0.06	0.13	5.30	0.79	0.92
T6a	0.82	0.46	10.09	0.07	0.14	4.96	0.77	0.89
$\bar{x}$	1.06	0.29	4.54	0.38	0.13	5.49	0.80	1.68
s	0.24	0.19	4.56	0.34	0.03	1.23	0.14	0.69
rel	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
<u>Tiergruppe H (1.4 % Ca; 0 % CS)</u>								
Tier	A_{po} µg/ml	t_{lag} h	k_{abs} h ⁻¹	t_{2abs} h	k_{el} h ⁻¹	t_{2el} h	C_{max} µg/ml	t_{max} h
H1a	0.48	0.45	10.00	0.07	0.07	10.32	0.46	0.95
H2a	1.24	0.29	1.24	0.56	0.16	4.38	0.80	2.19
H3a	1.28	0.20	2.06	0.34	0.21	3.34	0.89	1.44
H4a	0.94	0	1.90	0.36	0.12	5.97	0.74	1.57
H5a	1.06	0	1.67	0.42	0.12	5.59	0.80	1.69
H6a	0.63	0.28	2.28	0.30	0.13	5.20	0.50	1.60
$\bar{x}$	0.94	0.20	3.19	0.34	0.14	5.80	0.70	1.57
s	0.32	0.18	3.35	0.16	0.05	2.41	0.18	0.40
rel	88.7	69.0	70.3	89.5	107.7	105.6	87.5	93.5

ANHANG: Tabelle IX

Individuelle pharmakokinetische Parameter von OTC beim i/v-Versuch
in Phase V

<u>Tiergruppe T (0.7 % Ca; 1.5 % CS)</u>							
Tier	C _o µg/ml	A _{i,v} µg/ml	α h ⁻¹	t _{1/2α} h	B _{i,v} µg/ml	β h ⁻¹	t _{1/2β} h
T1b	16.61	9.90	3.51	0.20	6.71	0.19	3.65
T2b	18.91	11.73	3.04	0.23	7.17	0.23	2.96
T3b	16.95	9.88	3.55	0.20	7.06	0.19	3.57
T4b	16.82	8.94	3.07	0.23	7.88	0.15	4.58
T5b	21.12	14.62	4.71	0.15	6.50	0.20	3.38
T6b	21.03	13.17	3.93	0.18	7.86	0.20	3.48
$\bar{x}$	18.57	11.37	3.64	0.20	7.20	0.19	3.60
s	2.11	2.20	0.62	0.03	0.57	0.03	0.54
rel	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

<u>Tiergruppe H (1.4 % Ca; 1.5 % CS)</u>							
Tier	C _o µg/ml	A _{i,v} µg/ml	α h ⁻¹	t _{1/2α} h	B _{i,v} µg/ml	β h ⁻¹	t _{1/2β} h
H1b	14.86	8.25	1.50	0.46	6.61	0.19	3.69
H2b	16.14	10.72	1.69	0.41	5.42	0.19	3.66
H3b	14.74	9.18	3.06	0.23	5.56	0.17	4.07
H4b	24.27	17.68	5.60	0.12	6.59	0.18	3.87
H5b	28.45	23.98	3.23	0.21	4.47	0.14	4.84
H6b	34.44	26.30	5.00	0.14	8.14	0.21	3.25
$\bar{x}$	22.15	16.02	3.35	0.26	6.13	0.18	3.90
s	8.24	7.84	1.68	0.14	1.27	0.02	0.54
rel	119.3	140.9	92.0	130.0	85.1	94.7	108.3

ANHANG: Tabelle X

Individuelle pharmakokinetische Parameter von OTC beim p/o-Versuch in Phase V

Tiergruppe T (0.7 % Ca; 1.5 % CS)								
Tier	A_{po} $\mu\text{g/ml}$	t_{lag} h	k_{abs} h^{-1}	$t_{1/2abs}$ h	k_{el} h^{-1}	$t_{1/2el}$ h	C_{max} $\mu\text{g/ml}$	t_{max} h
T1b	1.08	0	1.38	0.50	0.12	5.92	0.79	1.95
T2b	1.09	0.20	2.01	0.35	0.16	4.34	0.81	1.57
T3b	1.26	0.20	3.17	0.22	0.12	5.62	1.07	1.27
T4b	1.21	0.40	7.92	0.09	0.10	6.81	1.13	0.96
T5b	1.11	0.40	4.50	0.15	0.13	5.23	0.97	1.21
T6b	1.70	0	0.71	0.97	0.17	4.08	0.83	2.64
$\bar{x}$	1.24	0.20	3.28	0.38	0.13	5.33	0.93	1.60
s	0.24	0.18	2.64	0.32	0.03	1.02	0.15	0.61
rel	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tiergruppe H (1.4 % Ca; 1.5 % CS)								
Tier	A_{po} $\mu\text{g/ml}$	t_{lag} h	k_{abs} h^{-1}	$t_{1/2abs}$ h	k_{el} h^{-1}	$t_{1/2el}$ h	C_{max} $\mu\text{g/ml}$	t_{max} h
H1b	1.21	0.25	1.70	0.41	0.13	5.23	0.90	1.88
H2b	0.96	0.35	2.21	0.31	0.15	4.77	0.74	1.67
H3b	1.20	0.25	2.26	0.31	0.13	5.35	0.95	1.59
H4b	1.11	0	2.14	0.32	0.19	3.72	0.80	1.25
H5b	1.07	0.20	2.62	0.26	0.13	5.53	0.87	1.42
H6b	0.95	0.43	5.00	0.14	0.19	3.70	0.81	1.12
$\bar{x}$	1.08	0.25	2.66	0.29	0.15	4.72	0.85	1.49
s	0.11	0.15	1.19	0.09	0.03	0.82	0.08	0.28
rel	87.1	125.0	81.1	76.3	115.4	88.6	91.4	93.1

ANHANG: Tabelle XI

AUC und berechnete Werte für die Bioverfügbarkeit in Phase III

<u>Tiergruppe T (0.7 % Ca; 0 % CS)</u>			
Tier	AUC i/v	AUC p/o	Bioverfügbarkeit in %
T1a	48.38	5.76	2.98
T2a	48.65	8.18	4.20
T3a	47.55	8.73	4.59
T4a	63.42	10.77	4.25
T5a	52.32	6.40	3.06
T6a	66.45	5.82	2.19
$\bar{x}$	54.46	7.61	3.55
s	8.33	1.98	0.94
rel	100.0	100.0	100.0

<u>Tiergruppe T (1.4 % Ca; 0 % CS)</u>			
Tier	AUC i/v	AUC p/o	Bioverfügbarkeit in %
T1a	53.20	7.09	3.33
T2a	35.96	6.83	4.75
T3a	30.34	5.56	4.58
T4a	53.28	7.61	3.57
T5a	54.21	7.92	3.65
T6a	48.02	4.43	2.31
$\bar{x}$	45.84	6.57	3.70
s	10.22	1.33	0.89
rel	84.2	86.3	104.5

ANHANG: Tabelle XII

AUC und berechnete Werte für die Bioverfügbarkeit in Phase V

<u>Tiergruppe T (0.7 % Ca; 1.5 % CS)</u>			
Tier	AUC i/v	AUC p/o	Bioverfügbarkeit in %
T1a	38.27	8.44	5.51
T2a	34.62	6.31	4.56
T3a	39.24	9.84	6.27
T4a	55.21	11.74	5.32
T5a	34.97	8.17	5.84
T6a	43.07	7.60	4.41
$\bar{x}$	40.90	8.68	5.32
s	7.66	1.89	0.72
rel	100.0	100.0	100.0
<u>Tiergruppe T (1.4 % Ca; 1.5 % CS)</u>			
Tier	AUC i/v	AUC p/o	Bioverfügbarkeit in %
T1a	40.81	8.39	5.14
T2a	35.02	6.20	4.43
T3a	35.75	8.70	6.08
T4a	40.26	5.41	3.36
T5a	38.96	8.12	5.21
T6a	43.64	4.89	2.80
$\bar{x}$	39.07	6.95	4.50
s	3.25	1.65	1.23
rel	95.5	80.1	85.1

ANHANG: Tabelle XIII

Ca-, P- und Mg-Gehalte im Serum der Nullproben
(Tiergruppe T, 0.7 % Ca im Futter)

0 % Citronensäure im Futter								
Tier	T1a	T2a	T3a	T4a	T5a	T6a	$\bar{x}$	s
<u>I/V - 1¹⁾</u>								
Ca (mmol/l)	2.44	2.72	2.69	2.42	2.68	2.54	2.58	0.13
P (mmol/l)	2.66	4.40	4.01	3.48	4.10	4.02	3.78	0.62
Mg (mmol/l)	0.84	1.04	1.09	0.79	1.05	1.07	0.98	0.13
<u>P/O - 1²⁾</u>								
Ca (mmol/l)	2.58	2.68	2.63	2.36	2.52	2.61	2.56	0.11
P (mmol/l)	3.36	4.31	3.83	3.59	5.10	5.52	4.29	0.86
Mg (mmol/l)	0.88	0.88	1.07	0.80	1.05	0.90	0.93	0.11
1.5 % Citronensäure im Futter								
Tier	T1b	T2b	T3b	T4b	T5b	T6b	$\bar{x}$	s
<u>I/V - 1³⁾</u>								
Ca (mmol/l)	2.57	2.68	2.59	2.59	2.52	2.74	2.62	0.08
P (mmol/l)	3.05	4.05	4.03	4.08	3.38	5.20	3.97	0.74
Mg (mmol/l)	0.92	0.93	0.84	0.92	1.09	1.01	0.95	0.09
<u>P/O - 1⁴⁾</u>								
Ca (mmol/l)	2.33	2.72	2.61	2.57	2.60	2.88	2.62	0.18
P (mmol/l)	3.59	4.02	4.57	4.68	4.32	5.99	4.53	0.82
Mg (mmol/l)	0.90	0.96	0.90	1.00	1.14	1.02	0.99	0.09

1) Nullproben vor dem i/v-Versuch in Phase III

2) Nullproben vor dem p/o-Versuch in Phase III

3) Nullproben vor dem i/v-Versuch in Phase V

4) Nullproben vor dem p/o-Versuch in Phase V

ANHANG: Tabelle XIV

Ca-, P- und Mg-Gehalte im Serum der Nullproben
(Tiergruppe H, 1.5 % Ca im Futter)

0 % Citronensäure im Futter								
Tier		H1a	H2a	H3a	H4a	H5a	H6a	$\bar{x}$ s
I/V - 1 ¹⁾								
Ca	(mmol/l)	2.32	2.63	2.59	2.60	2.61	2.60	2.56 0.12
P	(mmol/l)	2.60	2.70	2.88	3.68	3.49	3.25	3.10 0.44
Mg	(mmol/l)	0.96	1.04	1.05	0.86	0.94	1.07	0.99 0.08
P/O - 1 ²⁾								
Ca	(mmol/l)	2.48	2.62	2.90	2.33	2.59	2.83	2.63 0.21
P	(mmol/l)	2.78	3.77	3.66	3.59	4.34	4.19	3.72 0.55
Mg	(mmol/l)	0.93	1.02	0.98	0.85	1.03	1.07	0.98 0.08
1.5 % Citronensäure im Futter								
Tier		H1b	H2b	H3b	H4b	H5b	H6b	$\bar{x}$ s
I/V - 1 ³⁾								
Ca	(mmol/l)	2.40	2.65	2.59	2.37	2.65	2.81	2.58 0.17
P	(mmol/l)	2.88	3.09	3.79	3.25	3.74	3.45	3.37 0.36
Mg	(mmol/l)	0.89	1.07	0.99	0.85	1.03	1.08	0.99 0.10
P/O - 1 ⁴⁾								
Ca	(mmol/l)	2.46	2.66	2.82	2.57	2.69	2.67	2.65 0.12
P	(mmol/l)	3.17	4.01	3.04	3.15	4.51	4.14	3.67 0.63
Mg	(mmol/l)	1.01	0.95	1.03	0.91	1.00	0.99	0.98 0.04

1) Nullproben vor dem i/v-Versuch in Phase III

2) Nullproben vor dem p/o-Versuch in Phase III

3) Nullproben vor dem i/v-Versuch in Phase V

4) Nullproben vor dem p/o-Versuch in Phase V

ANHANG: Tabelle XV

Citronensäuregehalte der Serumproben der p/o-Versuche in Phase III

<u>Tiergruppe T (0.7 % Ca; 0 % CS)</u>								
Zeit (h)	T1a	T2a	T3a	T4a	T5a	T6a	$\bar{x}$	s
0	16	33	14	32	18	21	22.3	8.2
0.5	24	39	32	31	27	28	30.2	5.2
1.0	18	41	33	30	24	32	29.7	7.9
1.5	23	43	29	34	29	33	31.8	6.7
2.0	21	48	34	27	29	31	31.7	9.1
3.0	18	53	30	27	22	29	29.8	12.2
4.0	17	47	27	15	19	25	25.0	11.7
6.0	20	48	22	18	24	26	26.3	11.0
8.0	17	49	36	18	23	30	28.8	12.3
10.0	25	55	42	30	24	33	34.8	11.8
12.0	27	62	46	42	24	28	38.2	14.7
14.0	28	70	48	48	16	30	40.0	19.2
16.0	38	65	45	48	19	17	38.7	18.3
24.0	20	34	30	33	17	13	24.5	9.0

<u>Tiergruppe H (1.4 % Ca; 0 % CS)</u>								
Zeit (h)	H1a	H2a	H3a	H4a	H5a	H6a	$\bar{x}$	s
0	12	32	15	15	21	24	19.8	7.4
0.5	16	40	26	19	24	30	25.8	8.5
1.0	22	43	21	16	25	26	25.5	9.3
1.5	17	44	22	14	26	29	25.3	10.7
2.0	20	44	21	18	28	33	27.3	9.9
3.0	20	46	20	13	26	34	26.5	11.9
4.0	25	45	19	13	26	28	26.0	10.8
6.0	28	41	21	13	26	25	25.7	9.2
8.0	30	42	27	17	23	29	28.0	8.3
10.0	35	45	30	21	20	35	31.0	9.5
12.0	31	45	35	23	27	33	32.3	7.6
14.0	43	58	30	16	22	34	33.8	15.1
16.0	40	54	32	14	28	36	34.0	13.3
24.0	26	26	13	13	16	22	19.3	6.1

ANHANG: Tabelle XVI

Citronensäuregehalte der Serumproben der p/o-Versuche in Phase V

Tiergruppe T (0.7 % Ca; 1.5 % CS)								
Zeit (h)	T1b	T2b	T3b	T4b	T5b	T6b	$\bar{x}$	s
0	23	33	70	71	21	17	39.2	24.8
0.5	32	41	87	107	44	32	57.2	31.9
1.0	38	42	92	106	55	46	63.2	28.7
1.5	33	43	93	110	50	51	63.3	30.7
2.0	30	40	81	107	61	51	61.7	28.3
3.0	30	30	76	105	62	49	58.7	30.0
4.0	43	30	74	107	46	50	58.3	27.8
6.0	27	34	87	93	42	50	55.5	27.9
8.0	40	40	85	108	54	54	63.5	27.3
10.0	40	41	101	115	54	67	69.7	31.6
12.0	49	54	92	127	50	73	74.2	30.8
14.0	53	46	113	121	46	49	71.3	35.6
16.0	38	70	74	116	31	39	61.3	32.2
24.0	17	24	92	97	18	22	45.0	38.5

Tiergruppe H (1.4 % Ca; 1.5 % CS)								
Zeit (h)	H1b	H2b	H3b	H4b	H5b	H6b	$\bar{x}$	s
0	23	24	14	32	26	28	24.5	6.1
0.5	34	46	32	35	46	40	38.8	6.2
1.0	41	46	36	33	56	46	43.0	8.3
1.5	42	38	35	31	66	47	43.2	12.5
2.0	45	41	35	31	54	48	42.3	8.5
3.0	55	43	36	31	47	46	43.0	8.5
4.0	38	30	38	28	40	39	35.5	5.1
6.0	23	37	38	29	38	34	33.2	6.1
8.0	32	41	39	20	42	42	36.0	8.7
10.0	47	49	40	23	48	40	41.2	9.8
12.0	48	52	51	22	58	51	47.0	12.7
14.0	46	54	46	22	62	45	45.8	13.4
16.0	53	29	48	21	50	53	42.3	13.8
24.0	21	23	21	21	14	23	20.5	3.3

ANHANG: Tabelle XVII

Ausgewählte Tabellen der Varianzanalyse mit zweifach wiederholten Messungen

B_{iv}

	CS 0 %	CS 1.5 %	Total	
Ca 0.7 %	6 Tiere ø 9.222	6 Tiere ø 7.197	12 Tiere ø 8.209	p = 0.0465
Ca 1.4 %	6 Tiere ø 7.412	6 Tiere ø 6.132	12 Tiere ø 6.772	
	12 Tiere ø 8.317	12 Tiere ø 6.664	24 Tiere ø 7.490	
	p = 0.0082			

C_{max}

	CS 0 %	CS 1.5 %	Total	
Ca 0.7 %	6 Tiere ø 0.802	6 Tiere ø 0.933	12 Tiere ø 0.868	p = 0.1923
Ca 1.4 %	6 Tiere ø 0.698	6 Tiere ø 0.845	12 Tiere ø 0.772	
	12 Tiere ø 0.750	12 Tiere ø 0.888	24 Tiere ø 0.820	
	p = 0.0071			

Bioverfügbarkeit

	CS 0 %	CS 1.5 %	Total	
Ca 0.7 %	6 Tiere ø 3.545	6 Tiere ø 5.318	12 Tiere ø 4.432	p = 0.5122
Ca 1.4 %	6 Tiere ø 3.698	6 Tiere ø 4.503	12 Tiere ø 4.101	
	12 Tiere ø 3.622	12 Tiere ø 4.911	24 Tiere ø 4.266	
	p = 0.0008			

9. LEBENS LAUF

NIETLISPACH Georg Lucas, geboren am 6.11.1960 in Zürich,
Bürger von Beinwil/Freiamt (AG) und Zürich (ZH).

1967-1973	Primarschule in Zürich
1973-1976	Sekundarschule in Zürich
1976-1980	Kantonsschule in Zürich
1980	Maturitätsprüfung Typus E
1981-1986	Studium der Tiermedizin an der Universität Zürich
1986	Eidg. Staatsexamen als Tierarzt
1986-1987	Assistent an der Abteilung für Tierer- nährung des Instituts für Veterinär- Physiologie der Vet. med. Fakultät der Universität Zürich

